

Joana Cristina Anacleto Magalhães

Importância da quiralidade e da estereoquímica na terapia antimicrobiana

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Importância da quiralidade e da estereoquímica na terapia antimicrobiana

Joana Cristina Anacleto Magalhães

**Importância da quiralidade e da estereoquímica na terapia
antimicrobiana**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Joana Cristina Anacleto Magalhães

**Importância da quiralidade e da estereoquímica na terapia
antimicrobiana**

Atesto a originalidade do trabalho:

Trabalho de conclusão de ciclo apresentando à Universidade Fernando Pessoa como
parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora:

Professora Doutora Carla Guimarães Moutinho

Resumo

A análise dos fármacos quirais justifica-se pelas diferenças a nível da toxicidade e da atividade biológica de dois enantiómeros, embora ambos apresentem características idênticas, como o mesmo ponto de ebulição, a densidade e a reatividade. Enquanto um enantiómero pode possuir uma atividade biológica benéfica, o outro pode ser inativo ou exercer outra atividade, capaz de resultar em efeitos adversos.

A escolha entre estereoisómeros individuais ou misturas de estereoisómeros vai depender assim das vantagens terapêuticas associadas, dos possíveis efeitos adversos e dos custos de desenvolvimento. Verifica-se assim uma necessidade de avaliação contínua tanto dos novos fármacos quirais, como também dos já existentes no mercado. Este trabalho expõe a influência da isomeria em vários compostos utilizados na terapia antimicrobiana, nomeadamente os antibióticos, através da análise de diferentes misturas racémicas e dos seus enantiómeros.

Palavras-chave: Estereoquímica; Estereoisómeros; Enantiómeros; Diastereoisómeros; Mistura Racémica; Estereosseletividade; Quiralidade; Antibióticos Quirais; Antimicrobianos.

Abstract

The analysis of chiral drugs is justified by differences in the toxicity and biological activity of two enantiomers, while both exhibit the same characteristics, as the same boiling point, density and reactivity. While one enantiomer may have a beneficial biological activity, the other may be inactive or engage in any other activity, can result in adverse effects.

The choice between individual stereoisomers or mixtures of stereoisomers will depend thus the therapeutic advantages associated, possible adverse effects and development costs. It appears thus a need for continual assessment of both new chiral drugs, as well as existing on the market.

This paper presents the effect of isomerism on various compounds used in the antimicrobial therapy, including antibiotics, through analysis of various racemic mixtures and enantiomers thereof.

Keywords: Stereochemistry; Stereoisomers; Enantiomers; Diastereoisomers; Racemic Mixture; Stereoselectivity; Chirality; Chiral Antibiotics; Antimicrobials.

Dedicatória

Ao meu pai que, no céu, me iluminou durante estes cinco anos, e sempre me deu força para lutar pelo sonho de ser farmacêutica.

Agradecimentos

Ao finalizar esta etapa quero agradecer a todos os que me acompanharam e que de alguma forma contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

Agradeço à minha mãe, pelo amor, apoio incondicional, dedicação, por estar sempre presente em todas as etapas importantes da minha vida e por sempre ter acreditado em mim.

Um especial agradecimento à Professora Doutora Carla Guimarães Moutinho pelo apoio, simpatia, disponibilidade, paciência e dedicação mostrada ao longo da realização deste trabalho de conclusão de ciclo.

Agradeço à minha família, em especial aos meus avós e ao meu padrinho, por estarem sempre presentes, por toda a força e pelo apoio que sempre me transmitiram.

Agradeço às minhas amigas Inês Veiga, Yelitza Gelvez, Joana Castro, Catarina Pinto e Andreína Santana pela amizade, por me terem acompanhado no meu percurso e pela partilha de bons e inesquecíveis momentos!

Agradeço aos meus colegas da faculdade por todos os momentos de companheirismo e amizade.

A todos, muito obrigada!

Índice

I. Introdução.....	1
II. Conceitos gerais de estereoquímica	5
III. Antibióticos - quiralidade e estereoquímica.....	11
III.1. β -lactâmicos	11
III.1.i. Penicilinas.....	12
III.1.ii. Cefalosporinas	15
III.1.iii. Penemos e Carbapenemos	19
III.1.iv. Inibidores das β -lactamases	22
III.2. Quinolonas	23
III.3. Cloranfenicol.....	28
III.4. Tetraciclinas	29
III.5. Macrólidos.....	33
III.6. Glicopeptídeos	38
III.7. Lincosamidas.....	43
III.8. Oxazolidinonas.....	44
IV. Conclusão	47
V. Bibliografia.....	49

Índice de figuras

Figura 1. Sistema de classificação <i>Cahn-Ingold-Prelog</i>	7
Figura 2. Possível interação entre os dois enantiómeros de um fármaco quiral e o seu local de ligação	9
Figura 3. Estrutura molecular dos diastereoisómeros D-glucose e D-manose	10
Figura 4. Estrutura molecular dos enantiómeros D-glucose e L-glucose.....	10
Figura 5. Farmacóforo de uma penicilina.....	13
Figura 6. Estrutura química da penicilina G.....	13
Figura 7. Estrutura química da ampicilina.....	14
Figura 8. Estrutura química da carbenicilina.....	14
Figura 9. Estrutura química da cloxacilina.....	15
Figura 10. Estrutura química da <i>R</i> -cefalexina	16
Figura 11. Estrutura química do cefadroxil.....	16
Figura 12. Estrutura química da ceftazidima.....	17
Figura 13. Estrutura química do latamoxef	17
Figura 14. Estrutura química da <i>S</i> -cefuroxima (A) e da <i>R</i> -cefuroxima (B)	18
Figura 15. Estrutura química da <i>S</i> -cefdaloxima	19
Figura 16. Estrutura química de um penemo.....	20
Figura 17. Estrutura química da tienamicina.....	21
Figura 18. Estrutura química do imipenemo	21
Figura 19. Estrutura química do meropenemo	22
Figura 20. Estrutura química do ácido clavulânico	23
Figura 21. Estrutura química do ácido nalidíxico.....	24
Figura 22. Estrutura química do <i>S</i> -enantiómero (A) e do <i>R</i> -enantiómero (B) da flumequina.....	25
Figura 23. Estrutura química da norfloxacin.....	26
Figura 24. Estrutura química da ciprofloxacina	26
Figura 25. Estrutura química da levofloxacina.....	27
Figura 26. Estrutura química da <i>R</i> -ofloxacina.....	27
Figura 27. Estrutura química do <i>RR</i> - <i>p</i> -cloranfenicol.....	28
Figura 28. Estrutura química do <i>RR</i> -tianfenicol.....	29
Figura 29. Estrutura química da tetraciclina.....	30
Figura 30. Estrutura química da minociclina.....	31

Figura 31. Estrutura química da doxiciclina.....	31
Figura 32. Estrutura química da tigeciclina.....	32
Figura 33. Estrutura química da omadaciclina	32
Figura 34. Estrutura química da eravaciclina	33
Figura 35. Estrutura química da eritromicina.....	34
Figura 36. Estrutura química da roxitromicina.....	34
Figura 37. Estrutura química da claritromicina	35
Figura 38. Estrutura química da oleandomicina.....	35
Figura 39. Estrutura química da azitromicina	36
Figura 40. Estrutura química do cetólido telitromicina.....	37
Figura 41. Estrutura química da vancomicina.....	39
Figura 42. Estrutura química da teicoplanina.....	40
Figura 43. Estrutura química da telavancina	41
Figura 44. Estrutura química da eremomicina.....	42
Figura 45. Estrutura química da complestatina	42
Figura 46. Estrutura química da lincomicina.....	43
Figura 47. Estrutura química da clindamicina.....	44
Figura 48. Estrutura química da <i>S</i> -linezolida	45
Figura 49. Estrutura química da eperezolida	46

Lista de abreviaturas

- AINE: anti-inflamatório não esteroide
- DHP-I: dehidropeptidase I
- DNA: do inglês, *DeoxyriboNucleic Acid*
- FDA: do inglês, *Food and Drug Administration*
- GABA: ácido gama-aminobutírico; do inglês, *Gamma-AminoButyric Acid*
- PBPs: do inglês, *Penicillin Binding Proteins*

I. Introdução

Nos últimos anos, questões relacionadas com a forma como um fármaco exerce a sua atividade, isto é, o seu mecanismo de ação, dentro do organismo, ganharam uma grande importância, na medida em que começaram a despertar o interesse dos especialistas da área da Química Farmacêutica. Os fármacos têm uma particularidade, na sua estrutura química, que é fundamental para a sua eficácia terapêutica. A resposta de um fármaco tanto pode trazer um efeito benéfico como um efeito adverso, ou até mesmo levar à supressão do efeito biológico, dependendo se o isómero mais ativo ou menos ativo é utilizado, ou se não mostra qualquer estereosseletividade. Estas questões tornaram-se fundamentais, quando se fala na terapêutica, para que se tire o máximo proveito benéfico da molécula, escolhendo assim o isómero que não traga efeitos adversos para o doente, mas sim o efeito desejado. Assim, os conceitos de quiralidade e estereoquímica passaram a ser tidos em conta quando se fala de fármacos e dos seus possíveis efeitos (Hutt e O'Grady, 1996).

A estereoquímica é uma área da química responsável pelo estudo do arranjo espacial dos átomos, dentro das moléculas. Analisa as suas formas tridimensionais, em termos estáticos e dinâmicos, o que permite perceber a relação da sua estrutura-atividade. As alterações numa molécula, a nível geométrico, podem levar a uma modificação na sua função, podendo esta deixar de exercer a sua ação, ser mais ativa ou até mesmo apresentar efeitos adversos. A investigação na área da estereoquímica tem vindo a demonstrar uma grande utilidade a nível de benefícios terapêuticos, sendo que a maioria dos fármacos presentes no mercado são compostos quirais (Anslyn e Dougherty, 2006; Nguyen *et al.*, 2006; Singh *et al.*, 2014).

A quiralidade é um fenómeno que está presente no universo e está diretamente relacionado com a estereoquímica. Tem uma grande importância, no dia a dia, uma vez que, o corpo humano é estruturalmente quiral, muitas plantas apresentam quiralidade, moléculas como alguns aminoácidos, açúcares, proteínas e os ácidos nucleicos são compostos quirais, assim como a maioria dos produtos farmacêuticos (Mohan *et al.*, 2009; Solomons *et al.*, 2014).

Os fármacos podem ser classificados como aquirais, racematos ou enantiómeros simples. Metade dos fármacos disponíveis no mercado são compostos quirais. Nos últimos anos, a comercialização de novos produtos farmacêuticos sob a forma de enantiómeros simples tem aumentado, ultrapassando os fármacos comercializados na forma de misturas racémicas. Na maioria dos casos, os enantiómeros simples apresentam vantagens em relação aos racematos, como a diminuição dos efeitos adversos. No entanto, a utilização destes nem sempre apresenta qualquer benefício (Somogyi *et al.*, 2004; Sekhon, 2013).

Os enantiómeros do mesmo fármaco quiral podem apresentar diferentes perfis de absorção, distribuição, metabolização, excreção e/ou diferentes propriedades farmacodinâmicas, existindo igualmente diferenças a nível da toxicidade e da atividade biológica dos dois enantiómeros. Isto acontece devido às diferentes interações com as proteínas, as enzimas e os recetores. No entanto, podem exibir propriedades físico-químicas semelhantes, como o ponto de ebulição e a densidade (Nguyen *et al.*, 2006; Nagori *et al.*, 2011).

Na indústria farmacêutica, os avanços ocorridos na área da síntese e da Química Analítica permitem a produção de fármacos na forma de estereoisómeros. Como o corpo humano se trata, tal como foi referido, essencialmente de uma estrutura quiral, o desenvolvimento de fármacos estereosseletivos é sustentado por este facto. A produção de fármacos quirais é justificada ainda pela circunstância de fármacos na forma de estereoisómeros contribuírem para uma melhor terapêutica, permitindo que sejam feitas reduções da dose, redução da variabilidade no metabolismo de resposta, relações dose-resposta mais simples e uma melhor tolerabilidade. Os enantiómeros apresentam, regra geral, uma melhor relação risco/benefício quando comparados com os racematos (Patočka e Dvořák, 2004).

A procura de novas alternativas terapêuticas, que sejam mais seguras e eficazes, é um dos grandes desafios do presente e do futuro da indústria farmacêutica. A pesquisa de novos compostos com um melhor perfil farmacocinético e uma reduzida toxicidade pode levar ao uso de alternativas mais seguras, e até potentes, relativamente às existentes no mercado. No entanto, o uso de compostos quirais e de enantiómeros nem

sempre é indicativo de uma melhoria da situação clínica ou da eliminação de efeitos adversos. De facto, a utilização farmacológica de estereoisómeros nem sempre é benéfica, podendo levar a consequências graves, como foi o caso da talidomida. Devido à incorreta e ineficaz avaliação da sua utilidade clínica, a utilização do isómero *S*-talidomida em humanos levou ao aparecimento de numerosos casos de teratogenia por todo o mundo. Esta catástrofe serviu de alerta para a necessidade de entender pormenorizadamente a atividade de todos os compostos a serem introduzidos no mercado, tanto ao nível da quiralidade, como das suas propriedades estereoquímicas (Smith, 2009).

Alguns exemplos de fármacos quirais, comercializados atualmente, e muito utilizados, são o verapamil (bloqueador dos canais de cálcio), propafenona (antiarrítmico), propranolol (bloqueador β), ibuprofeno (AINE), lorazepam (benzodiazepina), varfarina (anticoagulante), atorvastatina (antideslipidémico), metadona (analgésico opióide). Dentro dos antimicrobianos, mais precisamente dos antibióticos, as quinolonas e as tetraciclina são exemplos de fármacos quirais (Sekhon, 2013).

O objetivo deste tema de conclusão de ciclo passa por uma abordagem da importância da quiralidade e da estereoquímica na terapia antimicrobiana, focando os diferentes grupos de antibióticos bem como as vantagens que advêm do uso dos estereoisómeros, assim como a sua relação estrutura-atividade e as modificações estruturais que podem sofrer.

É importante referir que “Antimicrobianos” engloba compostos naturais ou sintéticos, capazes de destruir ou inibir agentes infecciosos. Assim, inclui os antibacterianos, os antifúngicos, os antiprotozoários, os anti-helmínticos e os antivirais. A decisão de abordar os antibióticos deveu-se ao facto de estes serem das classes de fármacos mais utilizadas. O uso abusivo ou sem critérios dos antibióticos pode dificultar o diagnóstico de algumas doenças, retardar o tratamento correto assim como levar ao aparecimento de bactérias resistentes. Serão abordados diferentes estereoisómeros deste grupo terapêutico. Inicialmente, será efetuada uma breve abordagem de vários conceitos relacionados com a quiralidade e com a estereoquímica.

Esta dissertação é de índole teórica, estando isenta de qualquer tipo de trabalho prático experimental. Em termos metodológicos, e tendo por base os objetivos atrás delineados para o desenvolvimento deste tema, fez-se um levantamento bibliográfico entre 1996 e 2016 procedendo-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações através das seguintes fontes de pesquisa científicas: PubMed, Science Direct, b-On e em motores de busca como o Google Acadêmico, utilizando-se os seguintes termos de busca: estereoquímica; estereoisômeros; enantiômeros; diastereoisômeros; mistura racêmica; estereosseletividade; quiralidade; antibióticos quirais; antimicrobianos. Recorreu-se também a livros relativos a esta área. Na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica utilizaram-se critérios tais como, o interesse para o tema, os artigos científicos e estudos escritos em inglês, e também em português, com data de publicação nos últimos 10 anos, ou de anos anteriores se o conteúdo fosse relevante e ainda com evidências experimentais acerca do tema dos quais se retirou a informação e os dados que conduziram à escrita desta tese.

II. Conceitos gerais de estereoquímica

A estereoquímica é uma área de investigação da química responsável pelo estudo da estrutura tridimensional das moléculas, focando-se no estudo dos estereoisômeros. O primeiro conceito que surge ao debater este assunto é a definição de isômeros, os quais são compostos que apresentam fórmulas moleculares iguais, mas diferente ordem de ligação dos seus átomos no espaço. Existem dois tipos principais de isômeros: os constitucionais e os estereoisômeros (Anslyn e Dougherty, 2006; Solomons *et al.*, 2014).

Os isômeros constitucionais têm o mesmo tipo e número de átomos, mas diferem na ordem de ligação entre estes. Possuem a mesma fórmula molecular, mas diferentes propriedades químicas, físicas e biológicas. Os estereoisômeros são compostos que têm a mesma fórmula molecular e a mesma ordem de ligação entre os átomos, mas que diferem no arranjo tridimensional dos seus átomos ou grupos constituintes. Estes compostos, também chamados de compostos quirais, podem ser divididos em dois grupos principais: os enantiômeros e os diastereoisômeros (Patočka e Dvořák, 2004; Anslyn e Dougherty, 2006).

Os enantiômeros são estereoisômeros que são a imagem não-sobreponível no espelho um do outro e apresentam propriedades físicas e químicas idênticas, mas rodam a luz polarizada no plano em direções opostas. Também são conhecidos por isômeros opticamente ativos. A presença de pelo menos um átomo de carbono assimétrico, ou seja, com quatro átomos ou grupos diferentes ligados a ele, origina um par de enantiômeros. A presença de um único enantiômero é designada por enantiômero simples ou puro. A mistura de ambos os enantiômeros em proporções iguais é conhecida como mistura racêmica ou racemato. Os diastereoisômeros apresentam a mesma fórmula estrutural, mas não são a imagem sobreponível um do outro no espelho e as suas propriedades químicas e físicas não são idênticas. Diastereoisômeros que diferem na configuração de um centro quiral são designados por epímeros (Hutt e O'Grady, 1996; Patočka e Dvořák, 2004; Singh *et al.*, 2014).

Os atropoisómeros são estereoisómeros em que a rotação em torno da ligação simples é impedida, formando-se uma barreira energética bastante forte que permite o isolamento dos conformeros. Estes são interconvertíveis a uma dada temperatura, ao contrário dos outros compostos quirais que sofrem uma isomerização química. Os sistemas de anéis alifáticos, como ciclo-hexanos, ligados através de uma ligação simples, apresentam atropoisómerismo desde que estejam presentes substituintes volumosos. O antibiótico vancomicina é um exemplo de um atropoisómero (Singh *et al.*, 2014).

Os enantiómeros são formados quando um átomo de carbono possui quatro substituintes diferentes, sendo designado por átomo de carbono ou por centro quiral. Uma molécula que tenha um centro quiral é uma molécula quiral e, pode existir como um par de enantiómeros. A presença de n centros quirais dá origem a 2^n estereoisómeros. A palavra quiral é de origem grega, e significa “lateralidade”. Uma molécula que não possa ser sobreposta à sua imagem no espelho é chamada de quiral. O melhor exemplo de quiralidade é a mão esquerda e a mão direita sendo que estas não podem ser sobrepostas da mesma forma. Uma molécula aquiral é aquela que a sua imagem é sobreponível no espelho (Nguyen *et al.*, 2006; Chhabra *et al.*, 2013; Solomons *et al.*, 2014).

Este conceito de quiralidade foi inicialmente descoberto por Louis Pasteur, um químico e biólogo francês, que, ao analisar a morfologia dos cristais de tartarato de sódio presentes no vinho, descobriu que o ácido tartárico pode existir na forma de dois compostos que são diferentes a nível da rotação da luz polarizada no plano. A solução de um composto demonstrava rotatividade para a esquerda, enquanto que a solução do outro demonstrava rotatividade para a direita (Dunitz, 1996; Nguyen *et al.*, 2006).

Em relação aos estereoisómeros, existem pelo menos dois tipos de sistemas diferentes de classificação. O primeiro sistema de classificação é o (D)- ou (L)-enantiómeros ou o (+)- ou (-)-enantiómeros, que se baseia na direção em que o composto gira a luz polarizada no plano. O enantiómero que rode a luz polarizada para a direita é designado por dextrogiro, sendo indicado por um (D)- ou (+)- antes do nome do composto. O enantiómero que rode a luz polarizada no plano para a esquerda é designado por levogiro, sendo indicado por um (L)- ou (-)- antes do nome. Uma mistura racémica é

indicada por um (D)/(L)- ou (+)/(-)- antes do nome. Este tipo de classificação foi muito utilizado em Química, no entanto, a rotação de luz polarizada no plano não é uma propriedade absoluta de um composto sendo influenciada por diversos fatores. A rotação depende, por exemplo, do tipo de solvente utilizado (Patočka e Dvořák, 2004).

Atualmente o sistema de classificação dos estereoisômeros é baseado na ordem de prioridade de átomos ou grupos em redor do centro quiral da molécula sendo designado por *Cahn-Ingold-Prelog*, onde há atribuição das iniciais *R* ou *S*. Tendo em conta a estrutura da molécula, os átomos substituintes que estejam ligados ao carbono ou centro quiral são classificados por ordem de prioridade conforme os seus números atômicos, sendo que quanto maior forem, maior é a prioridade. A partir do lado oposto ao grupo de menor prioridade da molécula, se os restantes átomos de maior prioridade para o de menor estiverem ordenados no sentido do ponteiro do relógio, é atribuída a classificação de configuração absoluta *R* ou *rectus*, se a orientação for no sentido contrário ao ponteiro do relógio, atribui-se a configuração absoluta *S* ou *sinister*, como ilustrado na Figura 1 (Patočka e Dvořák, 2004).

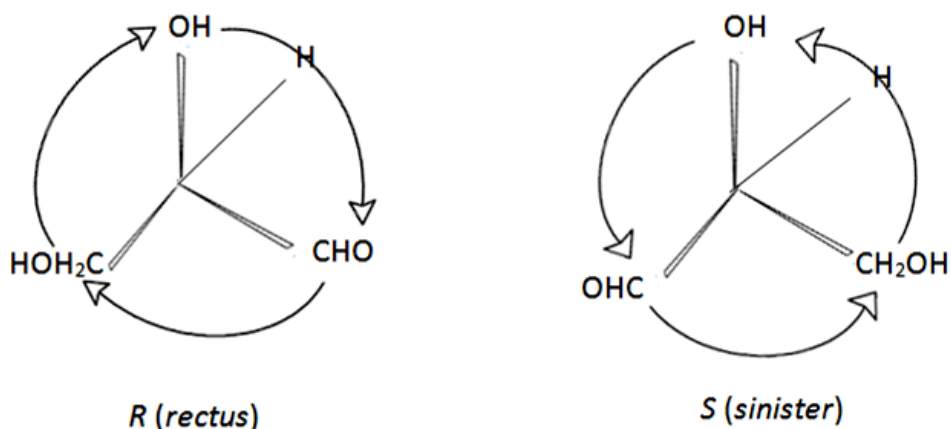


Figura 1. Sistema de classificação *Cahn-Ingold-Prelog* (Adaptado de: Patočka e Dvořák, 2004).

Nos últimos anos, a utilização de enantiômeros simples em vez de misturas racêmicas, tem gerado grandes discussões. Numa mistura racêmica, apenas um enantiômero é responsável pelo efeito farmacológico, enquanto o outro pode ser inativo ou responsável pelos efeitos adversos. A partir de um fármaco racémico, que já esteja no mercado, é

possível obter-se enantiómeros simples, sendo esta tecnologia designada por *chiral switch*. Os enantiómeros simples, que sejam desenvolvidos a partir deste conceito, podem apresentar perfis equivalentes ao racemato que lhe deu origem, mas uma maior seletividade, índice de segurança terapêutica melhorado e redução de interações medicamentosas (Sharma *et al.*, 2014).

Os enantiómeros simples apresentam um perfil terapêutico mais seletivo e menos complexo, quando comparados com uma mistura racêmica e, por isso, apresentam menos reações adversas e menos interações medicamentosas. Os efeitos adversos que ocorrem devido a um dos enantiómeros são evitadas e os pacientes são expostos a uma menor quantidade de fármaco (Chhabra *et al.*, 2013).

Entre um enantiómero e uma mistura racêmica, as ligações são diferentes. Em relação aos enantiómeros, as interações são homoquirais, ou seja, são interações entre moléculas que possuem a mesma quiralidade. No que diz respeito às misturas racêmicas, as interações são heteroquirais, ocorrendo entre moléculas quirais opostas. As propriedades entre os enantiómeros e as misturas racêmicas são diferentes devido às distintas interações moleculares e às estruturas cristalinas. As diferentes interações levam a distintas propriedades físicas da molécula (Gudavarthy e Kulp, 2012).

Ainda sobre os enantiómeros, há dois conceitos que têm de se ter em conta: eutómero e distómero. O eutómero é a forma mais ativa e que apresenta os efeitos desejados, enquanto o distómero é a forma menos ativa ou que apresenta toxicidade (Patočka e Dvořák, 2004).

A razão eudísmica é um parâmetro definido como a razão entre a atividade do eutómero (mais ativo) e do distómero (menos ativo), sendo determinada pela diferença a nível da atividade farmacológica entre estes. Quanto maior for o rácio, maior é a potência do eutómero. Um composto que exiba uma estereosseletividade elevada possui um isómero muito mais ativo que o outro (Waldeck, 2003; Peepliwal *et al.*, 2010).

A atividade de um enantiómero resulta da interação deste com os locais ativos do sistema biológico. A interação estereoquímica dos enantiómeros de um fármaco quiral

com enzimas, proteínas, recetores e locais de ligação é estereosseletiva e pode variar, sendo estas variações que conduzem às diferenças na atividade biológica, na farmacocinética, na toxicidade, no metabolismo, na resposta imunológica, entre outros parâmetros. O reconhecimento quiral de fármacos pelos recetores consiste na interação de três pontos do fármaco-recetor, sendo que, a diferença entre dois enantiómeros é ilustrada na Figura 2, na qual um enantiómero é biologicamente ativo, ao contrário do outro. Os substituintes do enantiómero ativo A, B, C interagem com os locais de ligação correspondentes (a, b, c) do recetor, levando a uma resposta biológica ativa. Pelo contrário, no enantiómero inativo, os seus substituintes não se ligam da mesma forma aos locais de ligação do recetor, quando roda no espaço, e consequentemente não há nenhuma resposta (Nguyen *et al.*, 2006; Shen *et al.*, 2013).

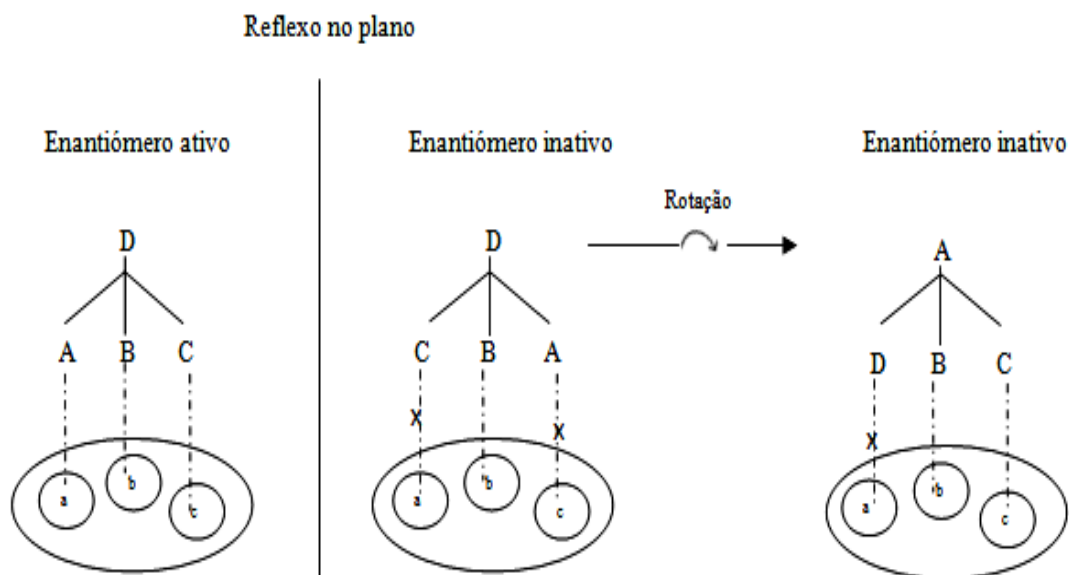


Figura 2. Possível interação entre os dois enantiómeros de um fármaco quiral e o seu local de ligação (Adaptado de: Nguyen *et al.*, 2006).

Relativamente aos diastereoisómeros, estes diferenciam-se dos enantiómeros uma vez que não representam a imagem do composto refletida no espelho. Um exemplo que demonstra esta exposição é a estrutura dos compostos D-glucose e D-manose, ilustrado na Figura 3. Estes dois são isómeros, no entanto, não refletem a imagem um do outro, ao contrário da D-glucose e L-glucose, que são enantiómeros uma vez que refletem a

imagem no espelho um do outro, como se pode observar na Figura 4. Os compostos D-glucose e D-manose são epímeros uma vez que são diastereoisômeros que apresentam uma configuração diferente em apenas um carbono quiral (Mohan *et al.*, 2011; Kim e Chae, 2012).

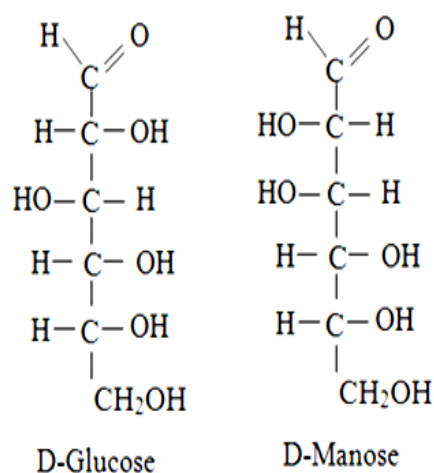


Figura 3. Estrutura molecular dos diastereoisômeros D-glucose e D-manose (Adaptado de: Kim e Chae, 2012).

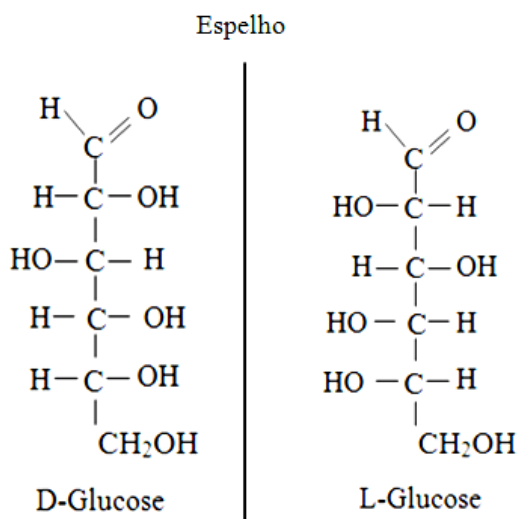


Figura 4. Estrutura molecular dos enantiômeros D-glucose e L-glucose (Adaptado de: Kim e Chae, 2012).

III. Antibióticos - quiralidade e estereoquímica

Os antibióticos são um grupo de fármacos utilizados no tratamento de doenças infecciosas, causadas por bactérias. Podem salvar vidas, matando as bactérias ou inibindo a sua reprodução. Estes são divididos, segundo a sua estrutura química e mecanismo de ação, em β -lactâmicos, macrólidos, tetraciclina, lincosamidas, cloranfenicol, quinolonas, entre outros. As resistências a estes fármacos têm crescido rapidamente, sendo o grande problema da sua utilização, comprometendo a sua eficácia. A investigação tem sido focada para o desenvolvimento de novos e eficazes agentes antimicrobianos, devido ao rápido crescimento das resistências por parte das bactérias aos antibióticos já conhecidos (Keskar e Jugade, 2015; Özdemir *et al.*, 2016).

Muitos dos agentes usados na terapia antimicrobiana, são produtos naturais ou semissintéticos, sendo utilizados com frequência na forma de isómeros individuais. No entanto, misturas de diastereoisómeros e enantiómeros surgem com frequência como é o caso de alguns antibióticos β -lactâmicos e quinolonas (Hutt e O'Grady, 1996).

III.1. β -lactâmicos

Os antibióticos β -lactâmicos são uma importante classe de antibióticos, uma vez que são dos mais utilizados e demonstram um amplo espectro de atividade contra vários agentes patogénicos. Estão amplamente disponíveis para tratar uma série de infeções bacterianas. Atuam inibindo a biossíntese da parede celular das bactérias. No entanto, o grande problema da sua utilização deve-se às resistências que surgem. A produção de β -lactamases é o grande mecanismo de resistência aos β -lactâmicos. O anel β -lactâmico de quatro membros, contendo azoto, é a característica estrutural comum às diferentes classes pertencentes a este grupo, responsável pela atividade antibacteriana (Gece, 2011; Gupta e Halve, 2015; Lin *et al.*, 2015).

Dentro do grupo dos β -lactâmicos, o núcleo da penicilina é derivado do ácido 6-aminopenicilânico (6-APA), enquanto que o núcleo da cefalosporina é derivado do ácido 7-aminocefalosporínico (7-ACA). O isolamento destes dois, permite a síntese de penicilinas e cefalosporinas semissintéticas. As alterações na configuração de um dos

centros quirais destes dois núcleos levam à perda parcial ou total da sua atividade. A introdução de um α -substituinte e de um centro quiral adicional, na cadeia lateral, leva à formação de dois epímeros de diastereoisómeros (Hutt e O'Grady, 1996; Özdemir *et al.*, 2016).

III.1.i. Penicilinas

Em 1929 Alexander Fleming descobriu a penicilina sendo que Florey e Chain foram os principais responsáveis pela sua aplicação na terapêutica. Este grupo corresponde ao grupo original de antibióticos β -lactâmicos, cujo objetivo é atuar na parede celular das bactérias. Os β -lactâmicos partilham o mesmo mecanismo de ação, bloqueando a fase final da síntese do peptidoglicano, o qual assegura a integridade da parede celular bacteriana. De facto, os antibióticos β -lactâmicos inibem, em maior ou menor grau, as enzimas transpeptidases, carboxipeptidases, e indirectamente as transglicosidases que participam na formação, manutenção e regulação da matriz do peptidoglicano. Estas enzimas denominam-se por *Penicilin Binding Proteins* (PBPs) e localizam-se na superfície da membrana citoplasmática bacteriana. A ligação do β -lactâmico às PBPs impede a bactéria de completar a transpeptidação das ligações do peptidoglicano, evitando a síntese de uma parede celular intacta, o que resulta na morte da bactéria. A analogia estrutural entre a ligação amida do anel β -lactâmico e a ligação peptídica D-alanil-D-alanina justifica a afinidade do antibiótico para as PBPs (Nogrady e Weaver, 2005; Llarrull *et al.*, 2010; Gece, 2011).

As penicilinas dividem-se em quatro grupos: penicilinas naturais, penicilinas semissintéticas resistentes às β -lactamases, aminopenicilinas e penicilinas de espectro alargado. Em relação à sua estereoquímica, apresentam configuração *cis* (Figura 5), e três carbonos quirais, C-3, C-5 e C-6 (Gece, 2011; Papp-Wallace *et al.*, 2011).

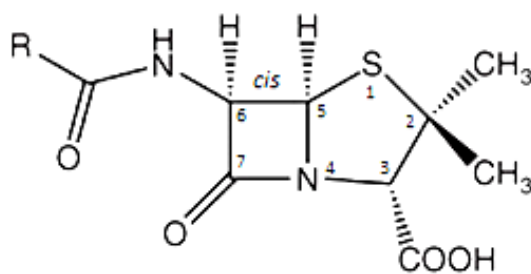


Figura 5. Farmacóforo de uma penicilina (Adaptado de: Papp-Wallace *et al.*, 2011).

A penicilina G - Figura 6, a procaína e a penicilina V são exemplos de penicilinas naturais. Foram as primeiras penicilinas desta família a serem utilizadas na terapêutica. Apesar de serem usadas no tratamento de sérias infecções bacterianas, sofrem degradação no estômago devido ao seu pH ácido (Gece, 2011). Em relação à sua estereoquímica, como já referido anteriormente, apresentam configuração *cis*, e três carbonos quirais, C-3, C-5 e C-6 assumindo, respectivamente, configuração *S*, *R*, *R*.

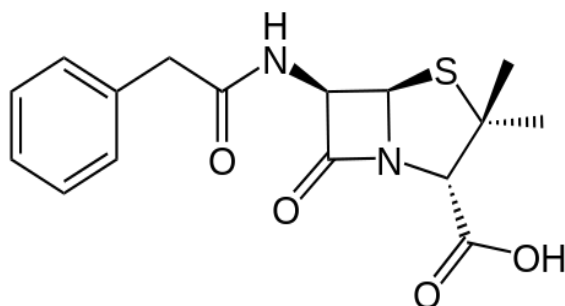


Figura 6. Estrutura química da penicilina G (Adaptado de: Gece, 2011).

A ampicilina - Figura 7 é uma aminopenicilina semissintética, obtida a partir do ácido 6-aminopenicilânico (6-APA). É ativa contra bactérias de Gram negativo como *Escherichia coli* e *Haemophilus influenzae*. Os seus dois epímeros diferem a nível da solubilidade aquosa e a sua atividade varia consoante o microrganismo. O D-diastereoisómero é mais solúvel em água do que o L-diastereoisómero. Esta molécula apresenta configuração absoluta *R*, segundo o sistema *Cahn-Ingold-Prelog*. A introdução do grupo carboxilo na posição α , origina a carbenicilina - Figura 8, uma

penicilina de espectro alargado, que corresponde a um composto utilizado como mistura de epímeros. Os epímeros individuais deste composto apresentam ligeiras diferenças na atividade, sendo que a separação dos dois epímeros para utilização individual na terapêutica é mais vantajosa (Hutt e O'Grady, 1996; Gece, 2011; Singh *et al.*, 2014). A ampicilina possui três carbonos quirais, C-3, C-5 e C-6, assumindo, respetivamente, configuração *S*, *R*, *R* assim como a carbenicilina e ambas apresentam configuração *cis*.

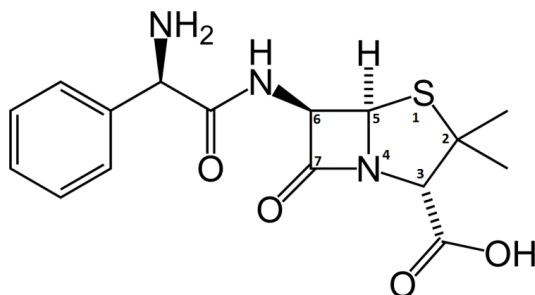


Figura 7. Estrutura química da ampicilina (Adaptado de: Hutt e O'Grady, 1996).

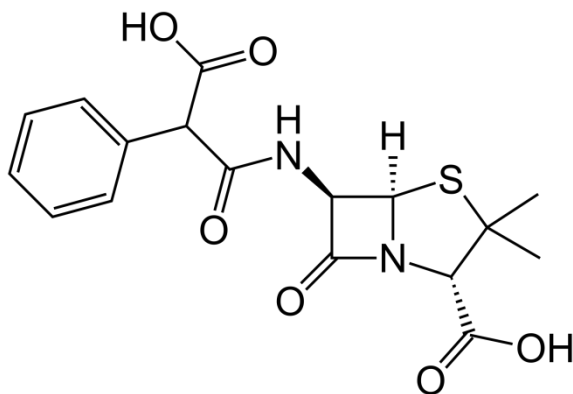


Figura 8. Estrutura química da carbenicilina (Adaptado de: Hutt e O'Grady, 1996).

A meticilina, a oxacilina e a cloxacilina - Figura 9, são penicilinas semissintéticas resistentes às β -lactamases. Possuem um espectro de ação mais abrangente que as penicilinas naturais, em especial contra bactérias da família *Staphylococcaceae* (Gece, 2011). Assim como as penicilinas anteriores, apresentam configuração *cis* e os mesmos três carbonos quirais.

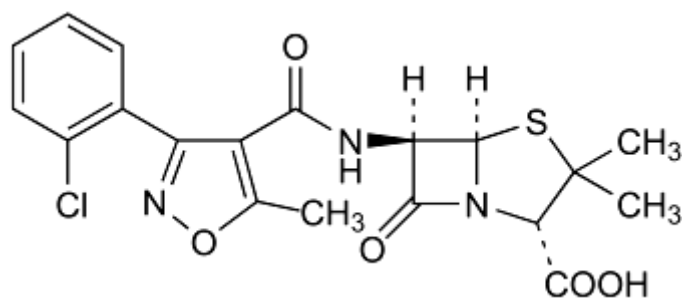


Figura 9. Estrutura química da cloxacilina (Adaptado de: Gece, 2011).

III.1.ii. Cefalosporinas

Este grupo de antibióticos β -lactâmicos apresenta propriedades semelhantes às penicilinas. São os mais seguros e os que têm um espectro de atividade antibacteriana mais eficaz, sendo os mais prescritos de todos os antibióticos disponíveis. Estes fármacos diferem estruturalmente das penicilinas no sistema de anel heterocíclico. As cefalosporinas podem dividir-se em gerações, sendo agrupadas de acordo com atividade antibacteriana, mas, muitas vezes, compostos da mesma geração não se relacionam quimicamente e diferem no espectro de atividade. À medida que se avança na geração, maior é a atividade contra bactérias de Gram negativo e menor a atividade contra bactérias de Gram positivo (Gece, 2011).

A cefalexina é um antibiótico, do grupo dos β -lactâmicos, pertencente à primeira geração da classe das cefalosporinas. Apresenta atividade de largo espectro contra bactérias de Gram positivo, mas também de Gram negativo, especialmente no tratamento de infecções do trato urinário e do trato respiratório (Lata *et al.*, 2015).

Segundo estudos efetuados, após administração da *S*-cefalexina, este fármaco não foi encontrado, nem no soro, nem na urina, ao contrário da *R*-cefalexina - Figura 10, que foi encontrada devido a ser bem absorvida. O *S*-epímero é mais suscetível às enzimas hidrolíticas presentes nos tecidos do organismo e, assim, o fármaco inalterado não é detetado (Hutt e O'Grady, 1996). Conclui-se assim que é mais vantajosa a utilização da *R*-cefalexina, em vez da *S*-cefalexina, podendo aquele composto exercer a sua ação terapêutica.

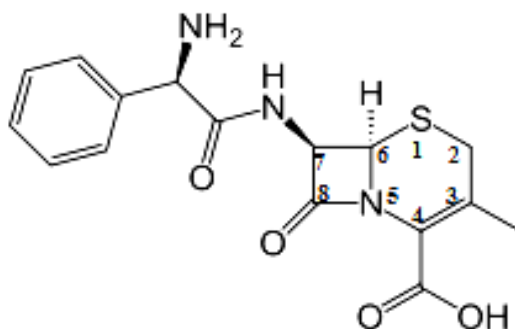


Figura 10. Estrutura química da *R*-cefalexina (Adaptado de: Lata *et al.*, 2015).

O cefadroxil - Figura 11, é também uma cefalosporina de primeira geração. É ativa contra *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus pneumonia* e *Streptococcus pyogenes* (Gece, 2011). Apresenta configuração *cis* e dois carbonos quirais, C-6 e C-7, assumindo configuração *R*.

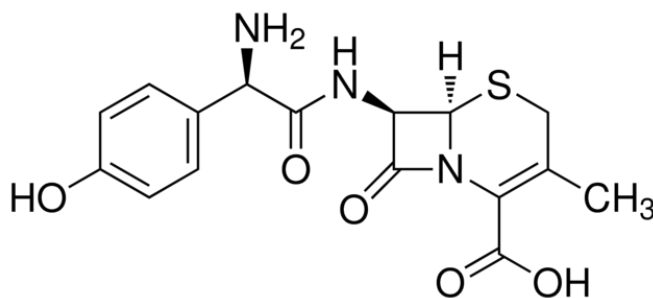


Figura 11. Estrutura química do cefadroxil (Adaptado de: Gece, 2011).

A ceftazidima - Figura 12, é um antibiótico semissintético, pertencente à terceira geração, que possui um amônio quaternário na posição 3, o que permite um espectro de atividade alargado e maior estabilidade contra as β -lactamases. É usado no tratamento de infecções causadas pela *Salmonella*, especialmente em crianças (Gece, 2011). Observando a sua estrutura química, concluiu-se que possui dois carbonos quirais, nas posições 6 e 7, assim como a *R*-cefalexina e o cefadroxil.

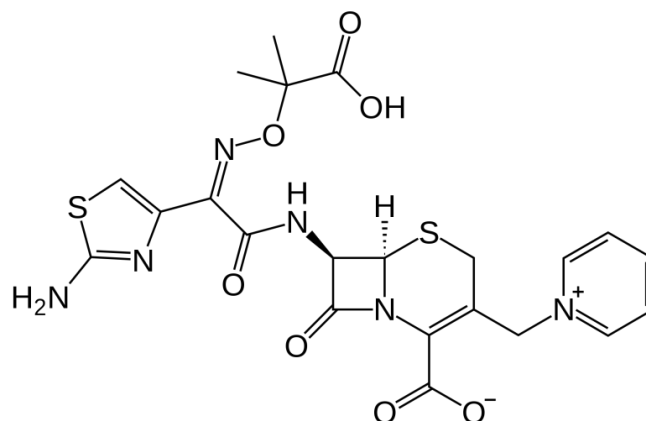


Figura 12. Estrutura química da ceftazidima (Adaptado de: Gece, 2011).

O antibiótico latamoxef (moxalactam) - Figura 13, consiste numa mistura de dois epímeros *R* e *S*, sendo que a atividade antimicrobiana do *R*-epímero pode ser duas vezes superior à atividade antimicrobiana do *S*-epímero (Hutt e O'Grady, 1996; Singh *et al.*, 2014).

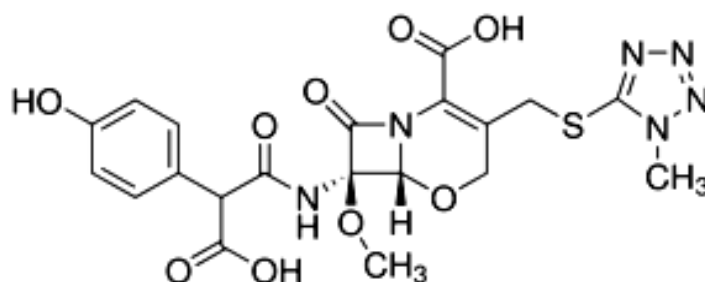


Figura 13. Estrutura química do latamoxef (Adaptado de: Hutt e O'Grady, 1996).

A esterificação do grupo carboxilo, para a obtenção de pró-fármacos de ésteres lipofílicos, é muito utilizada nos antibióticos β -lactâmicos com o objetivo de se melhorar a sua absorção. Após hidrólise enzimática, *in vivo*, são obtidos os respectivos ésteres. A introdução de uma função hidroxietil leva à formação de um centro quiral adicional, possibilitando a formação de um par de diastereoisómeros. A cefuroxima axetil é o pró-fármaco 1-acetoxietil da cefuroxima, quando sofre hidrólise *in vivo*. É uma cefalosporina de segunda geração. Consiste numa mistura de duas partes iguais de

dois diastereoisômeros com configuração absoluta $1'S$, $6R$, $7R$ e $1'R$, $6R$ e $7R$ - Figura 14 (Gece, 2011; Singh *et al.*, 2014).

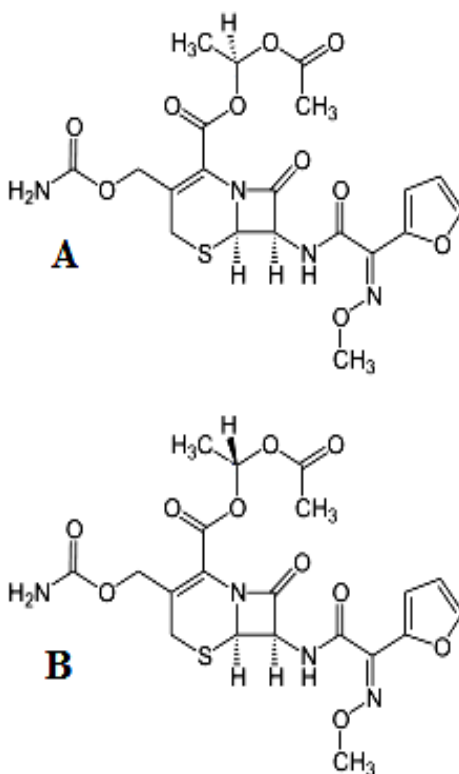


Figura 14. Estrutura química da *S*-cefuroxima (A) e da *R*-cefuroxima (B) (Adaptado de: Hutt e O'Grady, 1996).

A cefdaloxima é uma cefalosporina de terceira geração, fracamente absorvida ao longo do trato gastrointestinal. A sua esterificação leva à formação do pró-fármaco pivaloiloxietilo, formando-se um centro quiral adicional e dois diastereoisômeros de configuração absoluta $1'S$, $6R$ e $7R$ e $1'R$, $6R$ e $7R$ (Singh *et al.*, 2014).

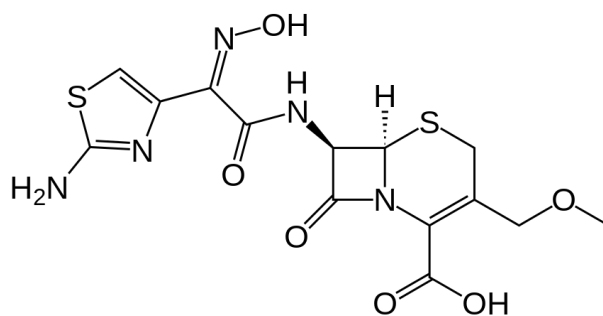


Figura 15. Estrutura química da *S*-cefdaloxima (Adaptado de: Hutt e O'Grady, 1996).

III.1.iii. Penemos e Carbapenemos

Os penemos são uma classe de antibióticos, sintéticos, pertencentes ao grupo de β -lactâmicos. Estes, em relação à sua estrutura química, combinam características quer das penicilinas, quer das cefalosporinas. O *R*-enantiômero é duas a quatro vezes mais ativo do que o racemato penem-3-ácido carboxílico e o *S*-enantiômero é inativo. O *R*-enantiômero de um derivado 3-metil é duas vezes mais ativo do que o seu racemato. A configuração *R* é essencial para a atividade dos compostos pertencentes a esta classe. Numerosos derivados do núcleo dos penemos têm sido sintetizados, através da introdução de um centro quiral, na posição 6, do anel bicíclico, com a possibilidade de o anel β -lactâmico ter uma estereoquímica *cis* ou *trans*. Os compostos pertencentes a esta classe de antibióticos apresentam suscetibilidade à enzima dehidropeptidase I (DHP-I) e às β -lactamases (Hutt e O'Grady, 1996).

Os átomos de hidrogénio na posição 5 e 6 do penemo – Figura 16, apresentam configuração *trans*, sendo que cada hidrogénio está do lado oposto do anel β -lactâmico assumindo, respetivamente, uma estereoquímica *R* e *S*. No caso das penicilinas e das cefalosporinas, ambos os hidrogénios apresentam configuração *cis*, com estereoquímica *R*. Esta configuração dos penemos permite que estes sejam estáveis à degradação por β -lactamases. A presença da dupla ligação entre as posições 2 e 3 aumenta a reatividade do anel, sendo esta reatividade importante para a atividade antibacteriana (Dalhoff *et al.*, 2006).

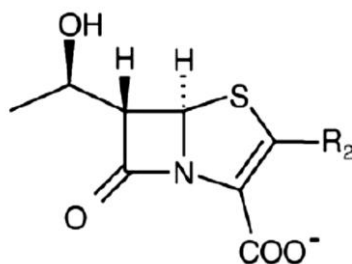


Figura 16. Estrutura química de um penemo (Adaptado de: Dalhoff *et al.*, 2006).

Os carbapenemos diferem das penicilinas no anel que contem uma dupla ligação entre o carbono 2 e 3, e o átomo de enxofre que é substituído por um carbono, na posição 1. Nesta classe de antibióticos, a presença de um átomo de carbono na posição 1 confere um importante papel na potência, no espectro de atividade e na estabilidade destes fármacos contra as β -lactamases. De facto, a presença de um grupo hidroxietil, na cadeia lateral deste grupo de compostos farmacologicamente ativos, permite a resistência à hidrólise por parte das β -lactamases. Adicionalmente, os carbapenemos que apresentem configuração *R* na posição 8 são muito potentes. A configuração *trans* no anel β -lactâmico, na posição 5 e 6, conduz à estabilidade contra as β -lactamases (Papp-Wallace *et al.*, 2011).

A tienamicina - Figura 17, é um antibiótico, que pertence à classe dos carbapenemos, de largo espectro e muito ativo. Foi o primeiro carbapenemo a ser descoberto. A sua estereoquímica foi determinada como sendo 5*R*, 6*S*, 8*R* e, ao contrário dos β -lactâmicos clássicos referidos anteriormente, o anel β -lactâmico tem a configuração *trans* e os dois átomos de hidrogénio nas posições 5 e 6 projetam-se em direções opostas, a partir do plano do anel β -lactâmico. A configuração *R* do grupo hidroxietil na posição 8 aumenta a potência deste fármaco. A configuração *cis* do anel β -lactâmico, das penicilinas e das cefalosporinas, não é uma exigência da atividade biológica. A tienamicina apresenta estabilidade às β -lactamases, podendo estar relacionada com a configuração *trans* do seu anel. Apesar de este antibiótico ser de largo espectro, é muito instável em solução aquosa e sensível à hidrólise básica. É ativo contra bactérias de Gram positivo como *Staphylococcus aureus* e de Gram negativo como *Pseudomonas aeruginosa* (Hutt e O'Grady, 1996; Papp-Wallace *et al.*, 2011).

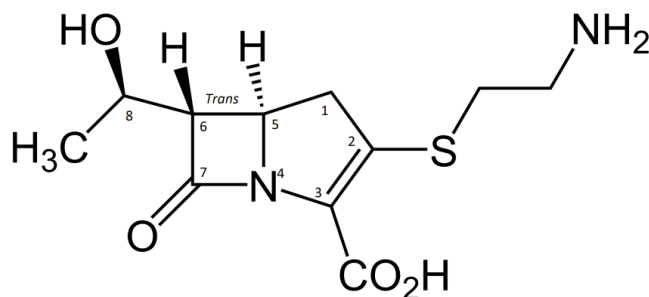


Figura 17. Estrutura química da tienamicina (Adaptado de: Papp-Wallace *et al.*, 2011).

Com o interesse de se obter análogos de estabilidade melhorada, desenvolveu-se o imipenemo - Figura 18, através da modificação química da cadeia lateral tioalquímica da tienamicina. Este análogo é de largo espectro, apresentando resistência e uma elevada estabilidade face às β -lactamases. No entanto, sofre desativação por ação da DHP-I ao nível renal. Esta enzima não tem qualquer atividade contra as penicilinas e as cefalosporinas, mas é ativa contra a maioria dos carbapenemos. O imipenemo apresenta maior suscetibilidade à enzima, quando comparado com a tienamicina. A alteração na estereoquímica leva a uma diminuição da resistência às β -lactamases e da potência do antibiótico. A configuração *trans* do anel e a configuração *R* da cadeia lateral reduzem a suscetibilidade à hidrólise pela DHP-I. A administração de um inibidor reversível da referida enzima, como é o caso da cilastatina, em conjunto com o imipenemo, promove um perfil melhorado deste antibiótico (Hutt e O'Grady, 1996; Papp-Wallace *et al.*, 2011).

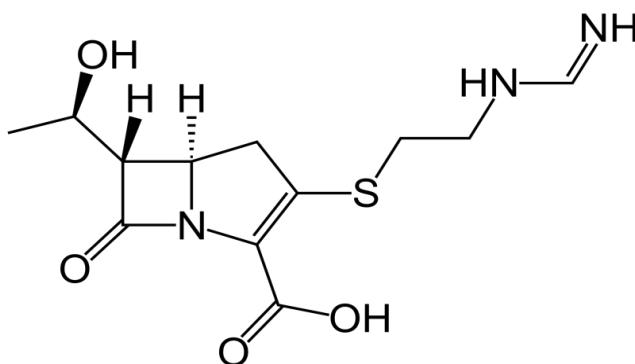


Figura 18. Estrutura química do imipenemo (Adaptado de: Papp-Wallace *et al.*, 2011).

Com o tempo, carbapenemos mais estáveis e com um amplo espectro de atividade foram descobertos, como é o exemplo do meropenemo - Figura 19, do biapenemo, do ertapenemo e do doripenemo. Estes caracterizam-se por possuírem um grupo metilo na posição 1. Esta modificação confere proteção contra a hidrólise provocada pela DHP-I. A presença de um anel de pirrolidina aumenta a estabilidade e o espectro de ação destes antimicrobianos (Papp-Wallace *et al.*, 2011). Apesar das modificações feitas, os compostos supramencionados apresentam, tal como o composto pioneiro, configuração *trans* em C-5 e C-6, sendo a configuração *R* na posição 8 essencial para a potência destes antibióticos. Para além disso, a introdução do grupo metilo na posição 1 torna este carbono um carbono quiral.

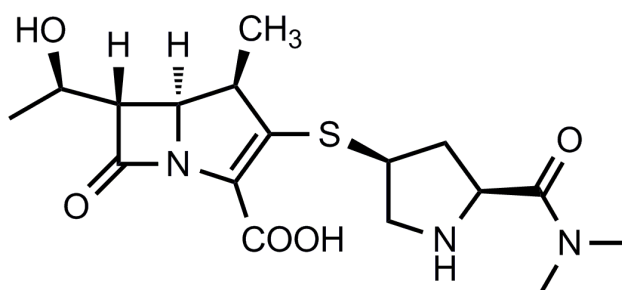


Figura 19. Estrutura química do meropenemo (Adaptado de: Papp-Wallace *et al.*, 2011).

Posteriormente à descoberta da tienamicina, fármacos que diversificam na estereoquímica do anel β -lactâmico e/ou na configuração da cadeia lateral hidroxietílica, foram isolados. Os compostos que contêm, na cadeia lateral, configuração *S* em vez de *R* são denominados por epitienamicinas. Estes são também antibióticos de largo espectro, mas devido à alteração estereoquímica da cadeia lateral e do anel, são farmacologicamente menos potentes, quando comparados com a tienamicina (Hutt e O'Grady, 1996).

III.1.iv. Inibidores das β -lactamases

O ácido clavulânico - Figura 20, é o maior antibiótico β -lactâmico pertencente ao grupo dos inibidores das β -lactamases, produzido pelo microrganismo *Streptomyces clavuligerus*. É ativo contra bactérias de Gram positivo e de Gram negativo, mas o seu

espectro de atividade é baixo. Não pode ser administrado isolado, mas em associação com outros antibióticos de largo espectro suscetíveis às β -lactamases. O ácido clavulânico com a estereoquímica 3*R*, 5*R* é o único metabolito que consegue inibir a atividade das β -lactamases, enquanto os outros metabolitos com estereoquímica 3*S*, 5*S*, não conseguem inibir a ação das β -lactamases, apesar de possuírem atividade antibacteriana. A atividade antibacteriana, assim como a capacidade de inibir as β -lactamases, têm de se ter em conta na utilização deste composto (Saudagar *et al.*, 2008).

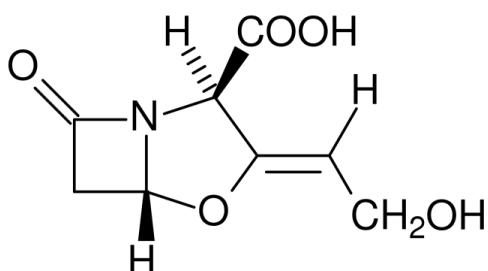


Figura 20. Estrutura química do ácido clavulânico (Adaptado de: Saudagar *et al.*, 2008)

A combinação deste antibiótico com a amoxicilina é um exemplo da utilização de um antibiótico sensível à enzima β -lactamase com um inibidor da mesma. O ácido clavulânico liga-se irreversivelmente ao grupo serina da β -lactamase, inativando a enzima e assim a amoxicilina consegue atuar e combater a infecção provada pela bactéria (Oliveira *et al.*, 2009).

III.2. Quinolonas

As quinolonas, também referidas como 4-quinolonas, são um grande grupo de antibióticos sintéticos. Atuam por inibição do processo de replicação do DNA das bactérias. Inibem duas enzimas, a topoisomerase IV e a DNA girase, enzimas que participam na replicação do DNA das bactérias. Em relação à estrutura-atividade, o anel de oxopiridina substituído na posição 3 pelo grupo carboxilo e na posição 4 por um grupo carbonilo, são essenciais para a atividade desta classe de antibióticos. A este anel pode estar ligado um anel aromático ou um heteroaromático. Na grande parte dos compostos pertencentes a esta classe, os elementos quirais são introduzidos nas posições 1 e 7 do anel. A introdução de um átomo de flúor na posição 6 leva à

designação dos compostos de fluorquinolonas, possuindo estas um maior espectro de atividade. As quinolonas são classificadas em quatro gerações, de acordo com a sua atividade (Hutt e O'Grady, 1996; Martinez *et al.*, 2006; Chalkidou *et al.*, 2012).

O ácido nalidíxico - Figura 21, foi o primeiro composto descoberto, pertencente a este grupo, sendo o primeiro representante das quinolonas. Este composto, o ácido oxolínico e o ácido pipemídico correspondem às quinolonas de primeira geração. Estão praticamente em desuso devido à fraca biodisponibilidade oral e à limitada distribuição nos tecidos. Face à sua fraca absorção e distribuição, o seu espectro antibacteriano é restrito à família *Enterobacteriaceae*. Com a descoberta do ácido nalidíxico, diversos grupos foram adicionados ao núcleo da quinolona, como o átomo de flúor e o grupo piperazina, obtendo-se assim novos compostos, com melhor atividade antibacteriana, sendo eficazes contra *Pseudomonas aeruginosa* (Martinez *et al.*, 2006; Gece, 2011).

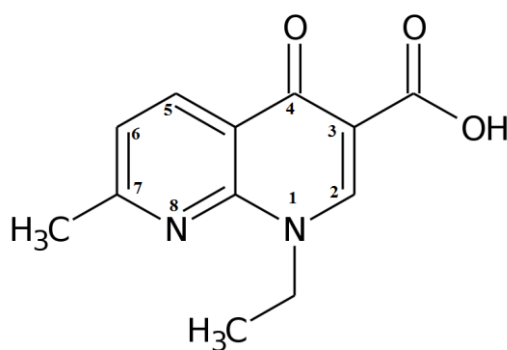


Figura 21. Estrutura química do ácido nalidíxico (Adaptado de: Martinez *et al.*, 2006)

Algumas quinolonas caracterizam-se por possuírem um anel tricíclico fundido, com fixação das posições 1 e 8 no anel bicíclico. Apresentam um centro quiral no terceiro anel, adjacente ao átomo de azoto na posição 1. A atividade antibacteriana dos variados compostos reside no *S*-enantiómero. O *R*-enantiómero é menos ativo, em comparação com a mistura racémica, e o *S*-enantiómero apresenta duas vezes mais a atividade do racemato. A flumequina - Figura 22, é um destes compostos. Foi a primeira quinolona a ser desenvolvida com o átomo de flúor na posição 6. Este composto apresenta uma maior atividade contra bactérias de Gram positivo e de Gram negativo, sendo muito eficaz no tratamento de infeções urinárias. A metilflumequina é um análogo do anterior,

diferenciando-se desta por apresentar na posição 8 um grupo metilo em vez de um hidrogénio. A *S*-metilflumequina é mais ativa do que o *R*-enantiómero (Hutt e O'Grady, 1996; Martinez *et al.*, 2006; Chalkidou *et al.*, 2012).

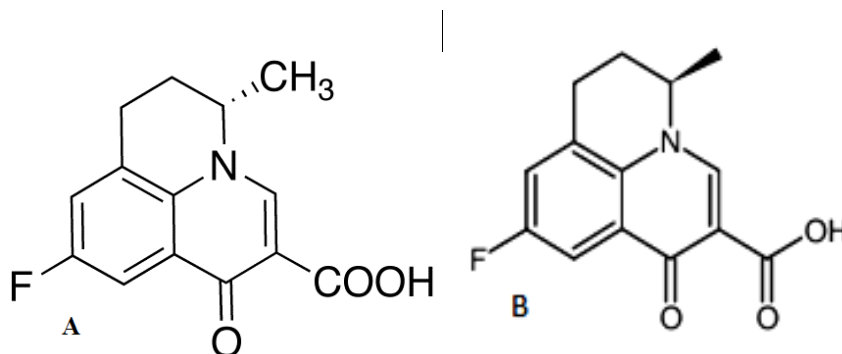


Figura 22. Estrutura química do *S*-enantiómero (A) e do *R*-enantiómero (B) da flumequina (Adaptado de: Hutt e O'Grady, 1996).

A segunda geração de quinolonas inclui a ofloxacina, a norfloxacina, a ciprofloxacina, entre outros exemplos. As alterações estruturais associadas a estes antibióticos levam a um aumento da biodisponibilidade oral e da distribuição sistémica. A terceira geração inclui a levofloxacina, orbifloxacina, entre outras quinolonas. Possuem as mesmas características que a geração anterior, mas maior atividade contra bactérias de Gram positivo. A quarta geração inclui a trovafloxacina, moxifloxacina, sitafloxacina, entre outras. As modificações moleculares são feitas nos carbonos quirais (Martinez *et al.*, 2006).

A adição de um grupo piperazinilo na posição 7 permite que o composto penetre a parede celular da bactéria, melhorando assim a atividade contra bactérias de Gram negativo. A norfloxacina - Figura 23, apresenta um grupo piperazinilo na posição 7, sendo este um centro quiral, e um átomo de flúor na posição 6 (Martinez *et al.*, 2006).

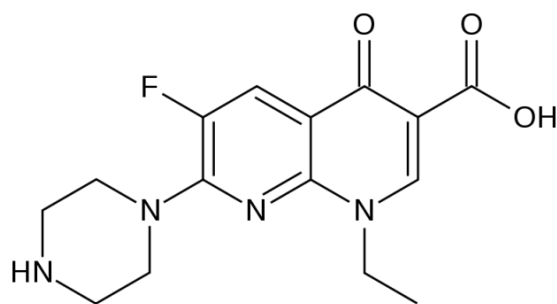


Figura 23. Estrutura química da norfloxacin (Adaptado de: Gece, 2011).

A introdução de um substituinte ciclopililo na posição 1 converte a norfloxacin na ciprofloxacina - Figura 24, um derivado de maior potência e com um espectro de atividade alargado. A introdução de um segundo substituinte, um grupo metilo ou fenilo, no ciclopililo leva à formação de um metil ou fenil análogo, respetivamente. A adição deste substituinte leva à formação de dois centros quirais, existindo quatro formas enantioméricas, ou seja, dois pares de enantiómeros. Em comparação com a ciprofloxacina, estes análogos apresentam menor atividade (Hutt e O'Grady, 1996).

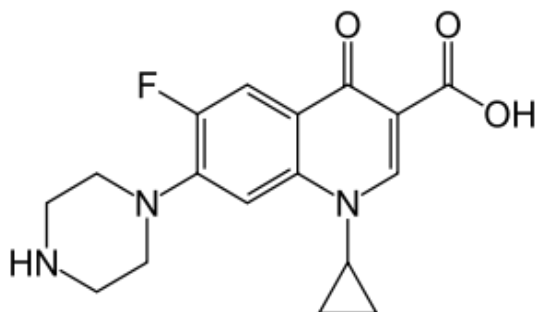


Figura 24. Estrutura química da ciprofloxacina (Adaptado de: Gece, 2011).

A levofloxacina - Figura 25, é o *S*-enantiómero do racemato ofloxacina. É tão ativa quanto o racemato, mas é até cento e vinte e oito vezes mais ativa que o isómero *R*-ofloxacina - Figura 26. A levofloxacina é também menos tóxica e mais segura que a *R*-ofloxacina. Em estudos *in vitro*, verificou-se que a levofloxacina possui uma ação menos inibitória, relativamente à *R*-ofloxacina, na ligação do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) aos seus recetores. A temafloxacina, antibiótico que foi

retirado do mercado, é um racemato do qual os seus dois enantiômeros têm a mesma atividade antibacteriana. No entanto, não se sabe se a toxicidade associada a este antibiótico se deve aos dois enantiômeros ou apenas a um dos isômeros (Rouveix, 2003).

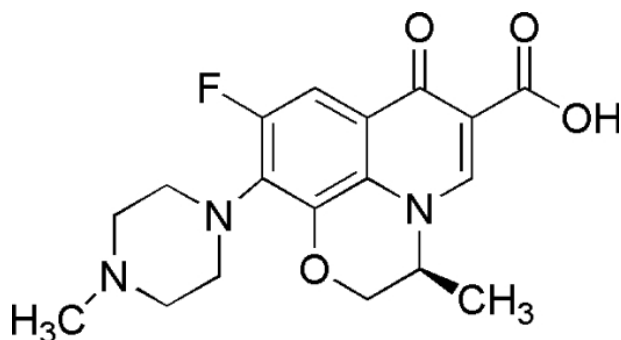


Figura 25. Estrutura química da levofloxacin (Adaptado de Hutt e O'Grady, 1996).

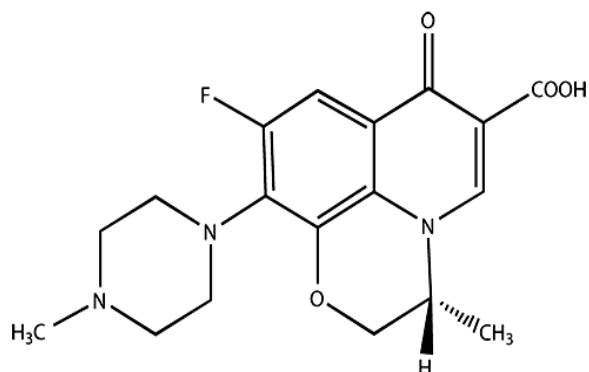


Figura 26. Estrutura química da *R*-ofloxacin (Adaptado de Hutt e O'Grady, 1996).

A remoção do anel aromático ou heteroaromático da quinolona, fundido com o sistema oxopiridina, resulta em novos compostos pertencentes a esta classe de antibióticos. Nestes sistemas alternativos, a atividade antibacteriana reside no *R*-enantiômero (Hutt e O'Grady, 1996).

III.3. Cloranfenicol

O cloranfenicol é um antibiótico de largo espectro de ação. Atua ao nível da subunidade 50S dos ribossomas, inibindo a síntese proteica. Apresenta dois carbonos quirais, ou seja, dois centros quirais e, por isso, existem oito diferentes configurações de isômeros: quatro *RR*, *SS*, *RS*, *SR*, *meta*-estereoisômeros e quatro *para*-estereoisômeros. Apenas o *RR-p*-cloranfenicol ou levomicetina - Figura 27, possui atividade antimicrobiana. O *SS-p*-cloranfenicol é chamado de dextramicina e a mistura racêmica dos dois isômeros é designada por sintomicina. Todo o antibiótico com configuração *para* é biologicamente ativo, mas apenas o *RR-p*-cloranfenicol tem atividade antimicrobiana (Berendsen *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2014). A estereoquímica *R,R* é crucial para a atividade deste antibiótico.

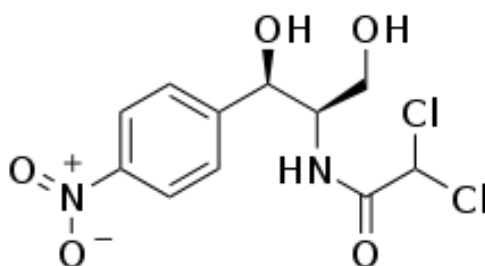


Figura 27. Estrutura química do *RR-p*-cloranfenicol (Adaptado de: Berendsen *et al.*, 2011).

O tianfenicol é um derivado sintético do cloranfenicol, em que o grupo nitro ($-\text{NO}_2$) foi substituído por um grupo metilsulfonilo ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$). Apresenta atividade antibacteriana contra bactérias de Gram positivo e de Gram negativo. O *RR*-tianfenicol - Figura 28, apresenta uma boa distribuição tecidual, elevado espectro de ação, baixa toxicidade e potencial para administração oral (Perez *et al.*, 2015).

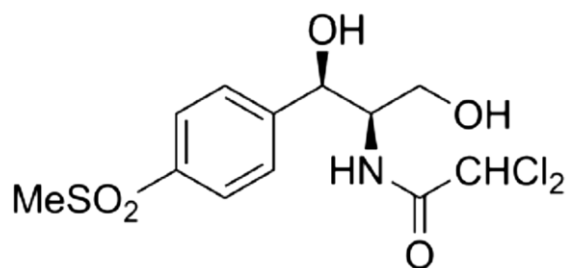


Figura 28. Estrutura química do *RR*-tianfenicol (Adaptado de: Perez *et al.*, 2015).

III.4. Tetraciclinas

As tetraciclinas são uma família de antibióticos responsáveis por inibir a síntese proteica bacteriana, atuando na subunidade 30S dos ribossomos. Apresentam um amplo espectro de atividade, atuando contra bactérias de Gram positivo e de Gram negativo, mas também contra clamídias, micoplasma e riquetsias. A clorotetraciclina e a oxitetraciclina foram os primeiros compostos desta família de antibióticos a serem descobertos. A clorotetraciclina, em comparação com a oxitetraciclina, possui um grupo hidroxilo na posição 5 e um átomo de cloro na posição 7. Em relação à estrutura das tetraciclinas, estas apresentam um núcleo tetracíclico fundido, sendo os anéis designados por A, B, C e D. O núcleo de todas as tetraciclinas é chamado de octahidronaftaceno. Aos anéis estão ligados uma série de grupos funcionais. A estrutura tetracíclica fundida, a presença de um substituinte dimetilamino na posição 4 com configuração α , um grupo amida na posição 2, dois grupos cetona na posição 1 e 11 e quatro grupos hidroxilo na posição 3, 10, 12 e 12a são essenciais para a atividade antibacteriana desta família, como se observa na figura 29 (Chopra e Roberts, 2001; Zakeri e Wright, 2008; Nguyen *et al.*, 2014).

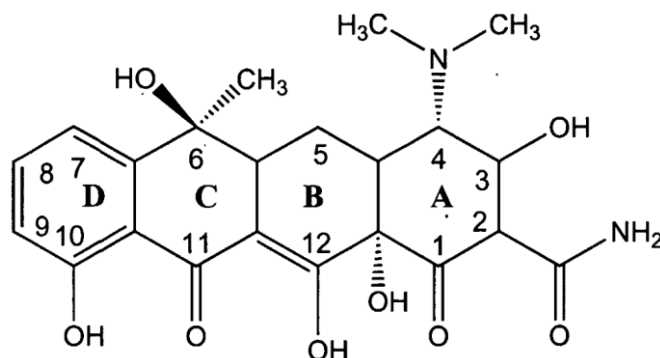


Figura 29. Estrutura química da tetraciclina (Adaptado de: Nguyen *et al.*, 2014).

As tetraciclina apresentam cinco centros quirais, C-4, C-4a, C-5a, C-6, e C-12a, sendo que a inversão da isomeria de um destes centros leva à alteração da atividade antibacteriana do composto. A configuração α , nas posições 4a e 12a, é essencial para a atividade deste grupo de antibióticos (Pereira-Maia *et al.*, 2010; Arias *et al.*, 2016).

A substituição do grupo amida, na posição 2, por outro grupo funcional, origina análogos com atividade antibacteriana inferior. A adição de substituintes de azoto pode aumentar a solubilidade em água, como é o caso da rolitetraciclina e da limociclina. A alteração dos substituintes nas posições 1, 3, 4a, 10, 11 e 12 diminuem a atividade antibacteriana. A remoção ou a substituição do grupo dimetilamina, presente na posição 4, leva à perda de atividade uma vez que este substituinte é importante na ligação ao ribossoma. A inversão da estereoquímica deste mesmo grupo leva à diminuição da atividade da molécula (Chopra e Roberts, 2001; Zakeri e Wright, 2008).

A doxiciclina e a minociclina são dois análogos da tetraciclina com maior atividade antibacteriana. A minociclina - Figura 30, possui maior afinidade para o ribossoma do que a tetraciclina, ligando-se a este com maior facilidade devido à presença do grupo dimetilamina na posição 7 do anel D. A minociclina é mais lipofílica e apresenta melhor absorção e parâmetros farmacocinéticos (Nguyen *et al.*, 2014). Possui cinco carbonos quirais, os mesmos que a tetraciclina, e configuração α em C-4a e C-12a. A doxiciclina - Figura 31, contém 6 carbonos quirais, mais um carbono quiral que a tetraciclina devido à introdução de um grupo hidroxilo na posição 5.

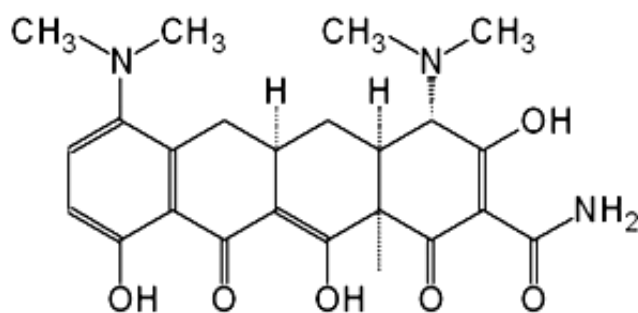


Figura 30. Estrutura química da minociclina (Adaptado de: Chopra e Roberts, 2001).

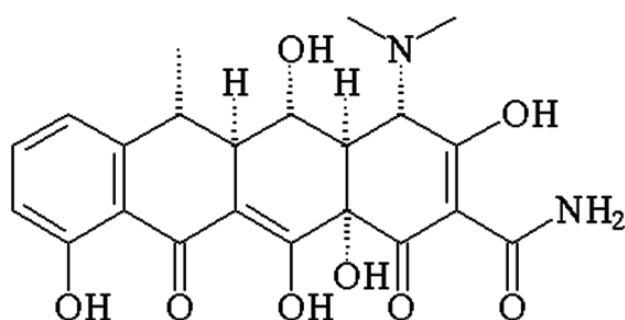


Figura 31. Estrutura química da doxiciclina (Adaptado de: Nguyen *et al.*, 2014).

Para ultrapassar as resistências que surgiam nesta família de antibióticos, devido à proteção ribossomal e ao aumento do fluxo do fármaco para o exterior da célula, sendo este último mais frequente em bactérias de Gram negativo, desenvolveram-se tetraciclina capazes de superar estas limitações. Estas apresentam alterações ao nível da posição 9 do anel D, uma amina portadora de uma porção glicil, sendo designadas por gliciltetraciclina. A tigeciclina - Figura 32, é uma gliciltetraciclina que apresenta um grupo *t*-butilglicilamida na posição 9, sendo um dos mais potentes agentes antibacterianos. Esta, comparada com a tetraciclina e com a minociclina, inibe com maior facilidade a atividade das bactérias de Gram positivo e de Gram negativo e interage mais facilmente com o ribossoma, devido ao átomo de azoto na posição 9 (Nguyen *et al.*, 2014). Apresenta cinco carbonos quirais e configuração α nas posições 4a e 12a.

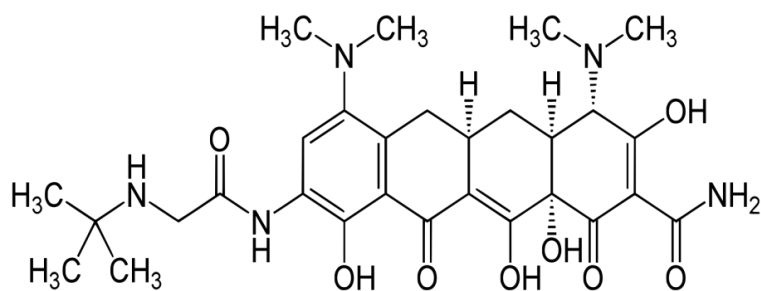


Figura 32. Estrutura química da tigeciclina (Adaptado de: Nguyen *et al.*, 2014).

Dois derivados, com substituintes na posição 9 do anel D, com um amplo espectro de atividade e resistência a estirpes bacterianas, encontram-se em ensaios clínicos, na fase III. A omadaciclina - Figura 33, é uma aminometilciclina e estudos indicam que este composto tem duas vezes mais afinidade para o ribossoma do que a tetraciclina. A eravaciclina - Figura 34, possui um átomo de flúor na posição 7 e um grupo pirrolidonoacetoamida na posição 9, do anel D. Esta molécula, comparada com a tetraciclina, tem dez vezes mais afinidade para o ribossoma (Nguyen *et al.*, 2014). A configuração α e os carbonos quirais da tetraciclina mantêm-se nestes dois antibióticos.

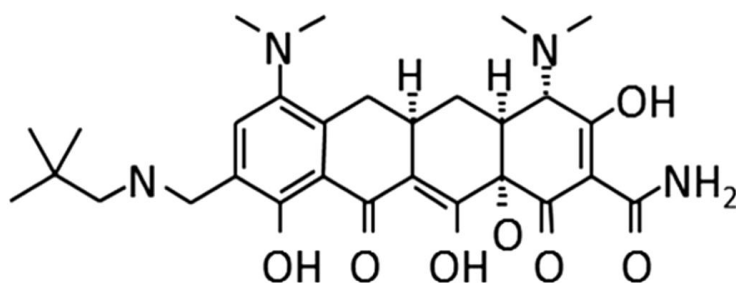


Figura 33. Estrutura química da omadaciclina (Adaptado de: Nguyen *et al.*, 2014).

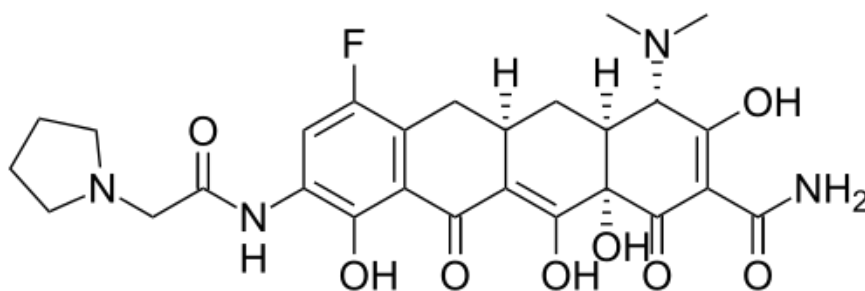


Figura 34. Estrutura química da eravaciclina (Adaptado de: Nguyen *et al.*, 2014).

III.5. Macrólidos

Os antibióticos pertencentes a esta classe são uma importante família de antimicrobianos orais utilizados em infecções do trato respiratório. São bem tolerados e também eficazes. Inibem a síntese proteica bacteriana, interagindo com a subunidade 50S do ribossoma. Estruturalmente, caracterizam-se por apresentarem um anel lactona macrocíclico, contendo 12 a 16 átomos de carbono, com uma ou mais porções de açúcar, geralmente a desosamina e cladinose. A presença de um grupo dimetilamínico no resíduo do açúcar confere basicidade a estes compostos (Douthwaite, 2001; Nilius e Ma, 2002; Keskar e Jugade, 2015).

A eritromicina - Figura 35, um antibiótico natural, consiste num anel lactona com 14 membros, dois grupos de açúcar, L-cladinose na posição 3 e desosamina na posição 5, sendo este último crítico para a atividade do composto, ao contrário do resíduo de cladinose. Possui 10 carbonos quirais no anel lactona. Foi o primeiro composto desta família a ser descoberto. É instável em meio ácido, sendo rapidamente inativado e tem um tempo de semivida plasmático curto. Com o objetivo de se melhorar as propriedades antimicrobianas e farmacocinéticas, foram desenvolvidos alguns derivados da eritromicina. A roxitromicina - Figura 36, é um dos derivados semi-sintéticos da eritromicina, cuja diferença entre ambos é a ausência do grupo cetona na posição 9, sendo este grupo substituído por um N-oxima. A claritromicina - Figura 37, é outro derivado que apresenta um grupo metoxi na posição 6 da eritromicina, substituindo o grupo hidroxilo. Estas alterações aumentam a estabilidade em meio ácido, melhorando a absorção por via oral e aumentam o tempo semivida plasmático (Douthwaite, 2001, Breton *et al.*, 2007; Keskar e Jugade, 2015). A roxitromicina e a claritromicina contêm

10 carbonos quirais, no anel lactona, assim como a eritromicina. No total, cada um destes três antibióticos possui 18 carbonos quirais: 10 carbonos no anel lactona e 4 carbonos no grupo de açúcar cladinose e 4 na desosamina.

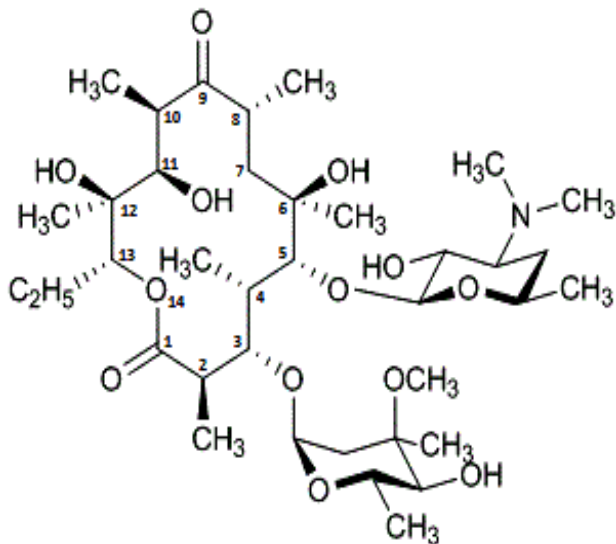


Figura 35. Estrutura química da eritromicina (Adaptado de: Keskar e Jugade, 2015).

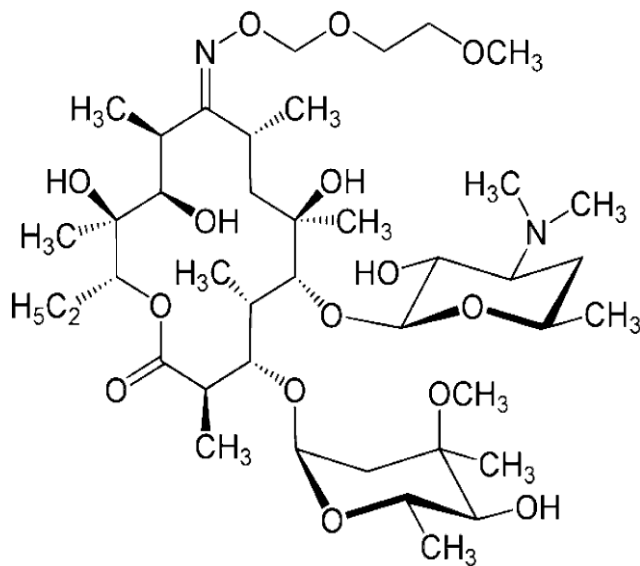


Figura 36. Estrutura química da roxitromicina (Adaptado de: Keskar e Jugade, 2015).

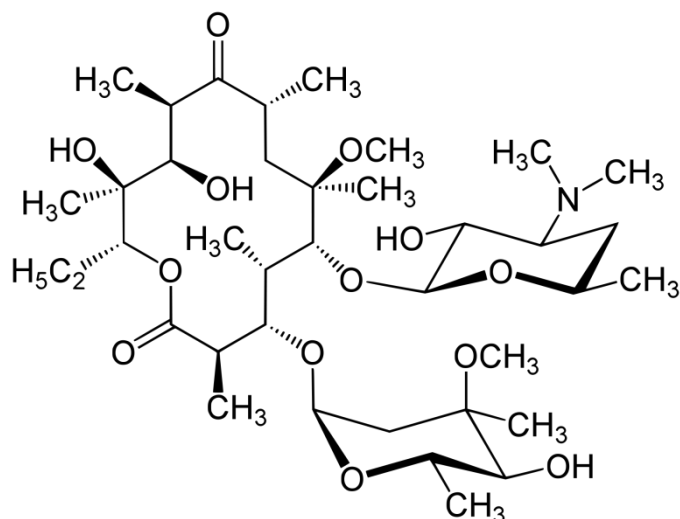


Figura 37. Estrutura química da claritromicina (Adaptado de: Keskar e Jugade, 2015).

A oleandomicina - Figura 38, é um macrólido natural de 14 membros, com um espectro de atividade semelhante ao da eritromicina. Possui duas porções de açúcar, a L-oleandrose e a D-desosamina que estão ligados às porções 3 e 5 da macrolactona. O 8-(*R*)-metil isômero da oleandomicina é mais ativo que o 8-(*S*)-metil isômero, sendo este um agente antibacteriano inativo (Bauer *et al.*, 2012).

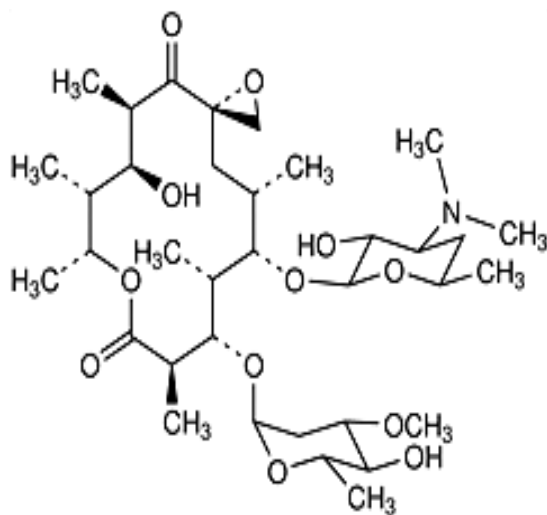


Figura 38. Estrutura química da oleandomicina (Adaptado de: Bauer *et al.*, 2012).

A azitromicina - Figura 39, estruturalmente é uma lactona com 15 átomos. É um derivado da eritromicina, com um átomo de azoto substituído com um metilo incluído no anel lactona, o que faz com que seja considerada como um anel de lactona de 15 membros. Esta modificação, em comparação com a eritromicina, torna o composto mais estável em meio ácido, melhorando a administração por via oral e prolonga o tempo de semivida plasmático, reduzindo assim a frequência da sua administração. Aumenta a atividade antibacteriana e diminui os efeitos gastrointestinais (Douthwaite, 2001; Keskar e Jugade, 2015). Possui 10 carbonos quirais no anel lactona, 4 carbonos quirais no grupo de açúcar cladinose e 4 carbonos na desosamina, tendo no total 18 carbonos quirais.

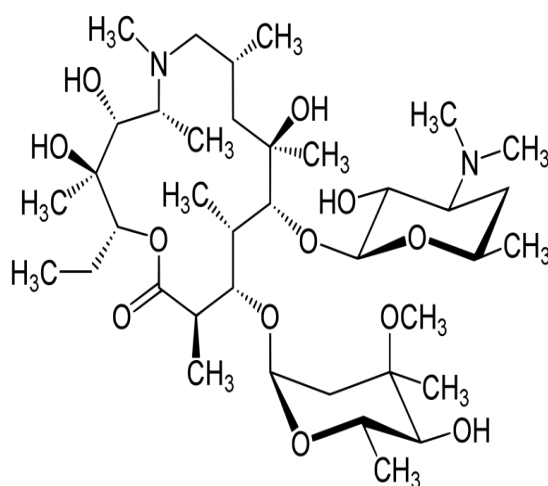


Figura 39. Estrutura química da azitromicina (Adaptado de: Keskar e Jugade, 2015).

Devido às resistências associadas a estes antibióticos, que podem ser devido a uma inativação enzimática do fármaco, modificações no local alvo e mecanismos de efluxo, surgiu a necessidade de se procurar novos compostos. Foi neste contexto que surgiram os cetólidos, uma nova família de antimicrobianos, derivados quimicamente dos macrólidos. Os cetólidos são derivados semissintéticos dos macrólidos, apresentam um anel de 14 carbonos e um grupo carbonilo na posição 3. Em comparação com a eritromicina, o açúcar cladinose foi substituído por um grupo carbonilo, sendo este responsável pelo reforço da atividade contra o mecanismo de efluxo. O carbono na posição 6 encontra-se metilado, o que se traduz numa melhor estabilidade em meio ácido. A introdução, em 6-O ou 11-N, de um grupo arilo aumenta a afinidade para o

ribossoma. A adição de um anel carbamato na posição 11 e 12 aumenta a afinidade do composto para os ribossomas e aumenta a atividade antibacteriana. A introdução de um átomo de fluor na posição 2 melhora a farmacocinética e aumenta também a atividade antibacteriana. A modificação na posição 13 por grupos pequenos origina compostos com igual potência antibacteriana e espectro de atividade. Estes compostos são mais potentes que os macrólidos clássicos, como a eritromicina (Douthwaite, 2001; Nilius e Ma, 2002).

A telitromicina - Figura 40, foi o primeiro cetólido a ser aprovado para uso clínico. Estruturalmente, possui um grupo carbonilo na posição 3, substituindo este a cladinose, o carbono na posição 6 está metilado e contém um anel carbamato na posição 11 e 12. Em comparação com a eritromicina, possui dez vezes mais afinidade para a ligação ao ribossoma e seis vezes mais afinidade que a claritromicina. Esta maior afinidade de ligação traduz-se numa maior potência contra bactérias de Gram positivo (Douthwaite, 2001). Contém 8 carbonos quirais.

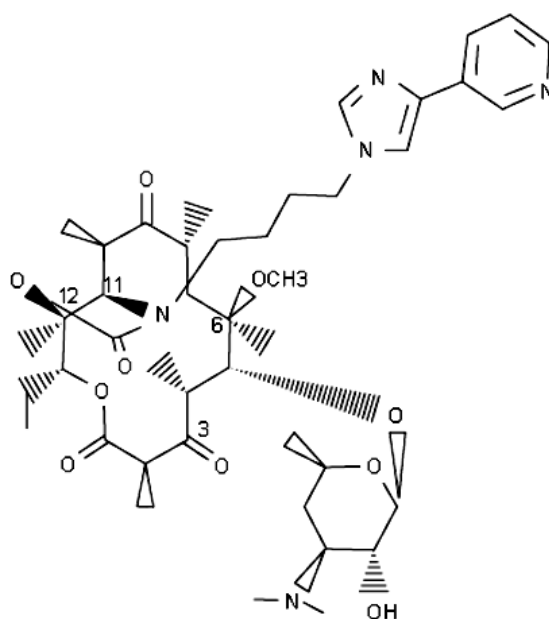


Figura 40. Estrutura química do cetólido telitromicina (Retirado de: Douthwaite, 2001).

III.6. Glicopeptídeos

Os antibióticos glicopeptídeos, como a vancomicina, teicoplanina e ramoplanina são muito efetivos no tratamento de infecções bacterianas, provocadas por bactérias de Gram positivo. O mecanismo de ação deste grupo de antibióticos envolve a inibição da síntese da parede celular das bactérias. Estes antibióticos, através do estabelecimento de pontes de hidrogénio com o precursor da parede celular das bactérias D-Ala-D-Ala, impedem a sua formação levando à morte das bactérias (Boger, 2001; Santos *et al.*, 2007; James *et al.*, 2012).

Este grupo de antibióticos apresenta uma estrutura complexa, caracterizada por um macrocíclico peptídico com porções de açúcar, ligadas em vários locais da molécula. Os antibióticos pertencentes a este grupo diferem tanto nos aminoácidos, como nas porções de açúcar presentes. Tanto a natureza química dos aminoácidos como o número de porções de açúcar influenciam a atividade do antibiótico (Ghassempour e Aboul-Enein, 2008).

A vancomicina - Figura 41, estruturalmente caracteriza-se por possuir cinco anéis aromáticos designados pelas letras A, B, C, D e E. Contém 7 aminoácidos, numerados de 1 a 7. Aos anéis aromáticos C e E está ligado um átomo de cloro e um dissacarídeo ao anel D. A estereoquímica do carbono quiral dos aminoácidos, de 1 a 7 é respetivamente *R,R,S,R,R,S,S* (Gao, 2002).

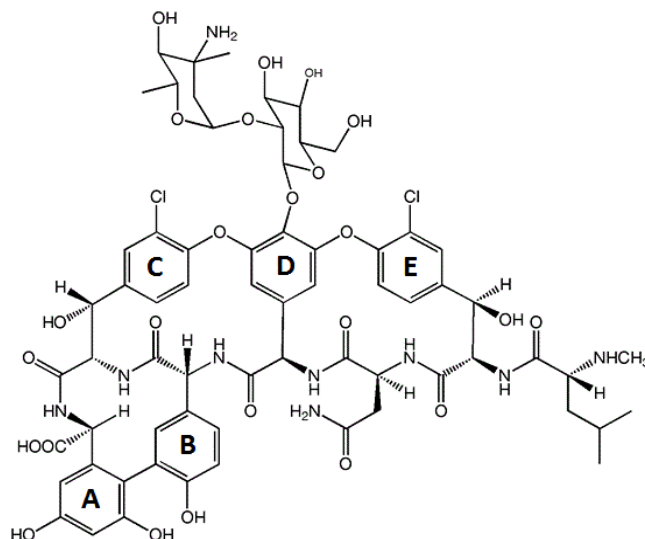


Figura 41. Estrutura química da vancomicina (Adaptado de: Ashford e Bew, 2012).

A presença do átomo de cloro, nos anéis C e E, assim como a estrutura macrocíclica desta molécula fazem com que assumam uma configuração de baixa energia (atropoisômero). Os anéis C e D não sofrem rotação à temperatura ambiente. Os anéis A e B estão também associados ao atropoisomerismo, com 8 possíveis atropoisômeros e 18 carbonos quirais (Ashford e Bew, 2012).

A teicoplanina - Figura 42, em comparação com a vancomicina, é mais potente contra as bactérias de Gram positivo e possui baixa toxicidade. Estruturalmente, este antibiótico apresenta o mesmo sistema de anéis ABCD encontrado na vancomicina, algumas modificações nos anéis DE, e adicionalmente possuiu os anéis FG que não estão presentes na vancomicina. Não contém o grupo β -hidroxi nos anéis DE, sendo este um local de sensibilidade na vancomicina. Em relação à sua estereoquímica, apresenta 23 carbonos quirais (Boger, 2001; Lourenço *et al.*, 2010).

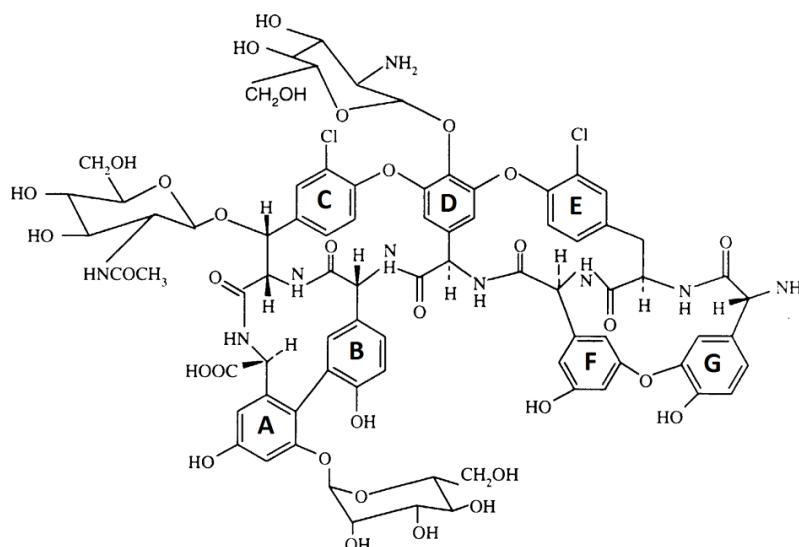


Figura 42. Estrutura química da teicoplanina (Adaptado de: Boger, 2001).

O antibiótico dalbavacina é estruturalmente semelhante à teicoplanina mas contém adicionalmente um grupo amida na posição C terminal. A sua atividade é semelhante à da teicoplanina, no entanto apresenta um tempo de semivida de 7 dias devido à forte ligação às proteínas do soro. Já a vancomicina tem um tempo semivida entre 3 a 9 horas. Quanto mais tempo um fármaco permanecer no plasma sanguíneo, menor o número de tomas, sendo clinicamente mais vantajoso (Ashford e Bew, 2012).

A telavancina - Figura 43, um derivado da vancomicina, apresenta uma cadeia hidrofóbica, com um grupo decilaminoetil. A introdução do grupo metilaminofosfonato no anel A melhora a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do composto (Ashford e Bew, 2012).

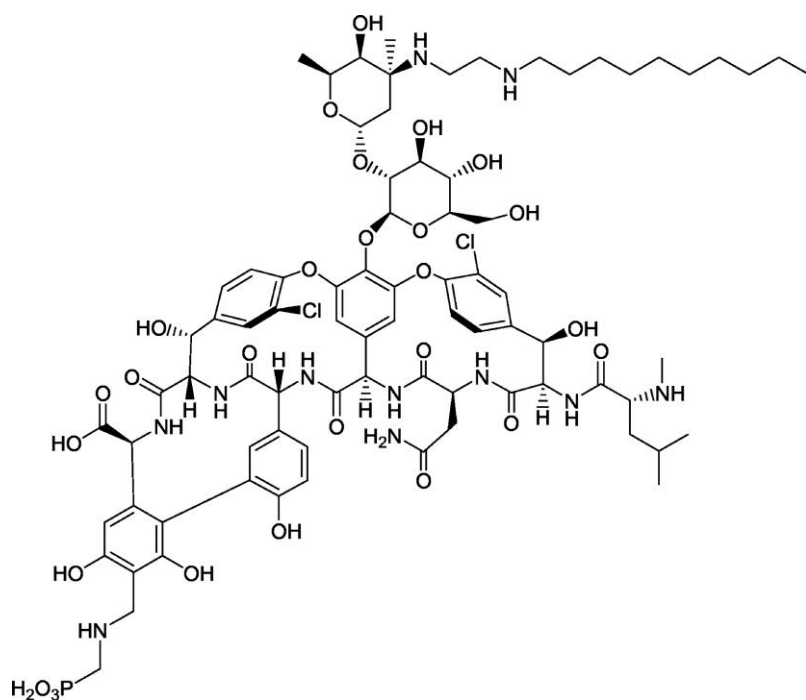


Figura 43. Estrutura química da telavancina (Adaptado de: Ashford e Bew, 2012).

O antibiótico eremomicina - Figura 44, é um derivado da vancomicina, sendo entre cinco e sete vezes mais ativo que a própria vancomicina. Apesar da ausência do átomo de cloro do anel C, a presença do açúcar aminado, em toda a molécula, é mais importante do que a ausência do átomo de cloro. Contém 22 centros quirais (Olsuf'eva e Preobrazhenskaya, 2006; Staroverov *et al.*, 2006).

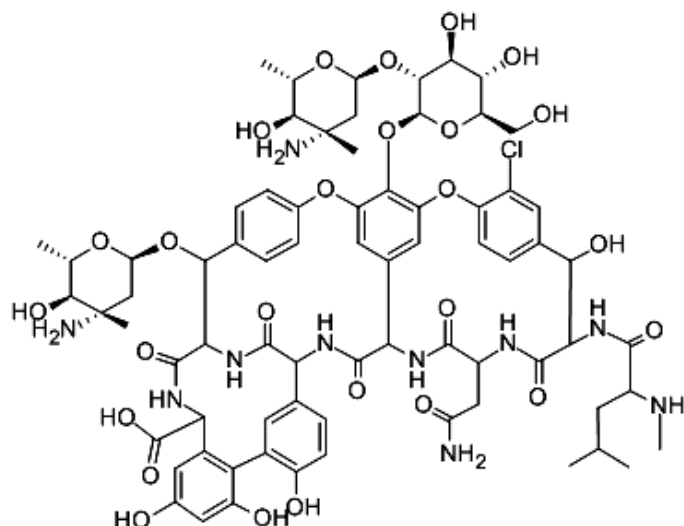


Figura 44. Estrutura química da eremomicina (Adaptado de: Olsuf'eva e Preobrazhenskaya, 2006).

A complestatina - Figura 45, um antibiótico estruturalmente idêntico à vancomicina, difere deste no tamanho dos macrociclos, nas sequências de aminoácidos e na estereoquímica dos dois aminoácidos A e E, que correspondem aos aminoácidos 3 e 7 da vancomicina. Possui uma reduzida atividade antibacteriana, mas apresenta propriedade antivirais (Olsuf'eva e Preobrazhenskaya, 2006).

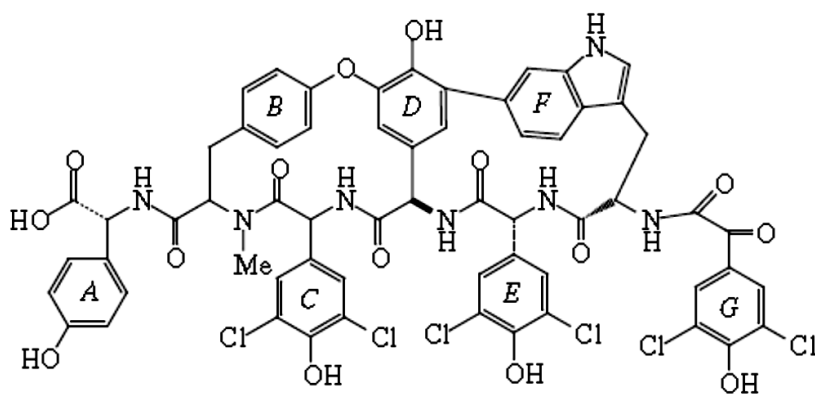


Figura 45. Estrutura química da complestatina (Adaptado de: Olsuf'eva e Preobrazhenskaya, 2006).

III.7. Lincosamidas

A lincomicina - Figura 46, e a clindamicina - Figura 47, são dois antibióticos, pertencentes ao grupo das lincosamidas. Ambos são bacteriostáticos e inibem a síntese proteica, atuando a nível da subunidade 50S do ribossoma. São ativos contra bactérias de Gram positivo. A clindamicina é mais ativa do que a lincomicina, tem maior atividade antibacteriana, sendo o antibiótico mais usado desta família. Estruturalmente, este grupo é formado por um amino-açúcar e por uma porção de aminoácido. Alterando o anel de aminoácido de uma pirrolidina (anel de cinco membros), para um de piperidina (anel de seis membros), obtêm-se potentes derivados sintéticos. A clindamicina apresenta um átomo de cloro na posição 7, enquanto a lincomicina tem um hidrogénio (Spížek e Řezanka, 2004; O'Dowd *et al.*, 2008; Gece, 2011).

O substituinte alquilo do átomo de azoto e da posição 4 no anel pirrolidina, assim como a configuração *S* do halogénio na posição 7 e o grupo metilo na posição 8 favorecem a ligação deste grupo de antibiótico ao ribossoma (Verdier *et al.*, 2000).

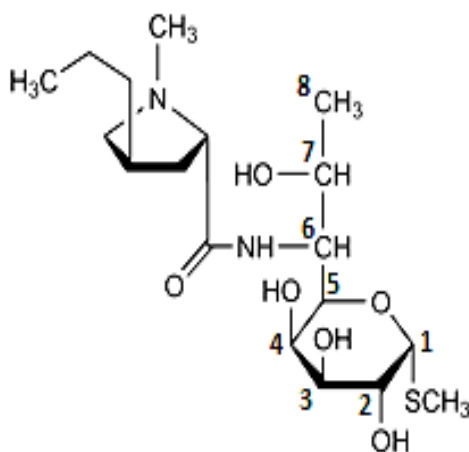


Figura 46. Estrutura química da lincomicina (Adaptado de: Gece, 2011).

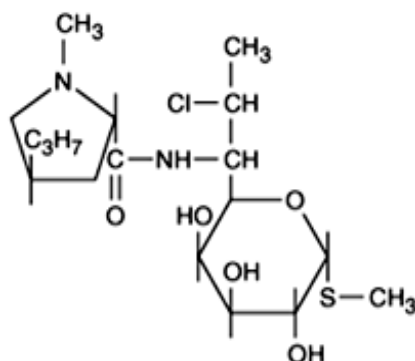


Figura 47. Estrutura química da clindamicina (Adaptado de: Spížek e Řezanka, 2004).

III.8. Oxazolidinonas

Com as resistências que têm surgido aos antibióticos, ao longo dos anos, começou a ser necessário procurar novos agentes antimicrobianos. Vários gêneros como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* têm ganhado resistência aos antibióticos levando ao aumento da mortalidade por infecções provocados por estes (Prasad, 2007).

As oxazolidinonas são uma nova família de agentes sintéticos antimicrobianos. Atuam inibindo a síntese proteica das bactérias. Apresentam uma boa atividade contra bactérias de Gram positivo, como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, entre outras. Estruturalmente, os compostos pertencentes a esta família são heterocíclicos com um átomo de oxigênio e azoto num anel de cinco membros, com um grupo carbonilo ligado. O substituinte presente na posição 5, o grupo acilaminometil, é essencial para a atividade antibacteriana. A configuração estereoquímica do C-5 é bastante crítica, sendo que os compostos que apresentam configuração *S*, na posição 5, conferem inibição da atividade bacteriana. Assim sendo, a estereoquímica da posição 5 é essencial para atividade antibacteriana desta família (Marchese e Schito, 2001; Renslo *et al.*, 2006; Anderson *et al.*, 2012).

O antibiótico linezolida - Figura 48, foi o primeiro composto deste grupo a ser aprovado. Na sua estrutura contém também um fluorofenil, na posição 3 (Marchese e

Schito, 2001). Apresenta configuração *S*, essencial para a atividade antibacteriana e um carbono quiral na posição 5.

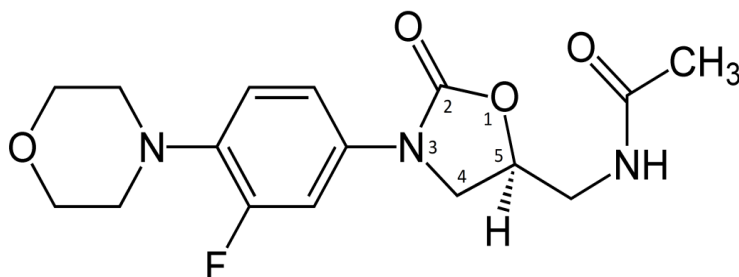


Figura 48. Estrutura química da *S*-linezolida (Adaptado de: Marchese e Schito, 2001).

Apesar dos mínimos efeitos adversos provocados pelo antibiótico linezolida, há descrição de mielossupressão reversível, como anemia e trombocitopenia, provocada pela terapia com este novo antibiótico num prazo de 21 dias (Prasad, 2007).

Com o passar do tempo, resistências ao antibiótico linezolida foram surgindo sendo que novos análogos desta família foram desenvolvidos. Como já referido, o grupo acilaminometil presente na cadeia lateral da linezolida é essencial para a atividade deste composto. No entanto, a substituição deste grupo por grupos tiocarbonilo (por exemplo, tioamida, ditiocarbamato, tioureia, tiocarbamato) origina compostos mais ativos que a linezolida. A introdução de radicais heteroaromáticos, na cadeia lateral, mantém ou aumenta a atividade antibacteriana (Fortuna *et al.*, 2014).

O antibiótico eperezolida - Figura 49, um análogo da linezolida, apesar de não ser utilizado no tratamento de infecções bacterianas, tem sofrido alterações estruturais com o objetivo de se obter compostos com atividade superior. A substituição do átomo de nitrogênio, no anel fenilo, por um grupo -OMe, sendo Me a designação para o grupo metilo, leva a uma diminuição da atividade antibacteriana, enquanto a substituição por um grupo -SMe diminui ainda mais a atividade antibacteriana. Os compostos com o grupo OH ou NH₂ no anel fenilo apresentam uma atividade antibacteriana elevada (Lohray *et al.*, 2004). Apresenta configuração *S*, assim como o antibiótico linezolida e o mesmo carbono quiral.

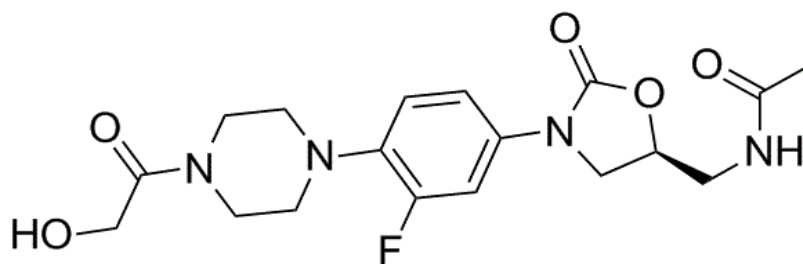


Figura 49. Estrutura química da eperezolida (Adaptado de: Lohray *et al.*, 2004).

Os análogos antibacterianos isoxazolidina possuem, na sua estrutura, o átomo de azoto e o grupo carbonilo presente nas oxazolidinonas, mas o átomo de carbono estereogénico C-5, presente nas anteriores, é substituído por um átomo de azoto. A introdução de um grupo acetoamidometil origina um composto aquiral (Renslo *et al.*, 2006).

IV. Conclusão

Nos últimos anos, a relação da estereoquímica com os fenômenos biológicos, assim como o conhecimento acerca dos compostos quirais têm ganhado um grande interesse e uma nova dimensão. No desenvolvimento de novos fármacos é impossível não ter em conta a quiralidade, uma vez que na prática clínica a maioria das moléculas utilizadas são compostos quirais. A estereoquímica permite à indústria farmacêutica chegar a melhores soluções terapêuticas, obtendo-se fármacos mais seguros e com o efeito terapêutico desejado.

Os novos fármacos são maioritariamente enantiómeros, substituindo assim os mais antigos que são misturas racémicas devido aos seus benefícios farmacológicos como a melhor tolerância, minimização dos efeitos adversos e/ou toxicidade. No entanto, é importante avaliar as características terapêuticas do enantiómero e da mistura racémica, uma vez que em alguns casos a utilização da mistura racémica é mais vantajosa do que do enantiómero.

No que diz respeito aos fármacos antimicrobianos, mais precisamente aos antibióticos, a maioria dos fármacos utilizados são enantiómeros simples, devido às suas vantagens quando comparados com as misturas racémicas. Pequenas modificações na estrutura de uma molécula alteram as suas características, podendo aumentar ou diminuir a sua ação assim como trazer ou suprimir determinado efeito, benéfico ou adverso.

Em relação aos antibióticos, focados ao longo de todo o trabalho, a estereoquímica do carbono assimétrico é fundamental indicando a presença ou não de atividade antibacteriana do composto. Quanto ao grupo das penicilinas, a estereoquímica *cis* e os seus três carbonos quirais, C-3, C-5 e C-6, assumindo respetivamente configuração *S,R*, *R* são fundamentais para a ação deste grupo. Sobre as cefalosporinas, a *R*-cefalexina é bem absorvida ao contrário da *S*-cefalexina. Os carbapenemos que apresentem configuração *R* na posição 8 são muito potentes, sendo que a configuração *trans* no anel β -lactâmico, na posição 5 e 6, conduz à estabilidade contra as β -lactamases. O ácido clavulânico com a estereoquímica *3R*, *5R* é o único metabolito que consegue inibir a atividade das β -lactamases. Sobre o cloranfenicol, apenas o *RR-p*-cloranfenicol

apresenta atividade antimicrobiana. As tetraciclinas apresentam cinco centros quirais, C-4, C-4a, C-5a, C-6, e C-12a, sendo que a inversão da isomeria de um destes centros leva à alteração da atividade antibacteriana do composto. Para além disso, a configuração α , nas posições 4a e 12a, é essencial para a atividade deste grupo. Dentro das oxazolidinonas, os antibióticos linezolid e eperezolid apresentam configuração *S* sendo esta essencial para a atividade antibacteriana.

Compete ao farmacêutico promover uma correta utilização dos fármacos assim como a obtenção dos melhores resultados terapêuticos, na prática clínica, permitindo que o doente usufrua ao máximo dos benefícios terapêuticos e que os efeitos adversos sejam os mínimos possíveis assim como a toxicidade. Assim, os conceitos de quiralidade e estereoquímica, assim como a sua prática no dia a dia não podem ser esquecidos.

V. Bibliografia

- Anderson, R.J. *et al.* (2012). Agents Targeting Protein Synthesis. *In: Anderson, Rosaleen J. et al. (Eds.). Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications.* 1ª Ed. John Wiley & Sons, pp. 147- 260.
- Anslyn, E.V., Dougherty, D.A. (2006). Stereochemistry. *In: Anslyn, Eric V., Dougherty, Dennis A. (Eds.). Modern Physical Organic Chemistry.* Edição ilustrada. Sausalito, California, University science books, pp. 297-351.
- Arias, K. *et al.* (2016). Minocycline and tigecycline form higher-order Ca^{2+} complexes of stronger affinity than tetracycline. *Inorganica Chimica Acta*, 441, pp. 181-191.
- Ashford, P., Bew, S.P. (2012). Recent advances in the synthesis of new glycopeptides antibiotics. *Chemical Society Reviews*, 41, pp. 957-978.
- Bauer, J. *et al.* (2012). Impact of stereochemistry on the biological activity of novel oleandomycin derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20, pp. 2274-2281.
- Berendsen, B.J.A. *et al.* (2011). Discrimination of eight chloramphenicol isomers by liquid chromatography tandem mass spectrometry in order to investigate the natural occurrence of chloramphenicol. *Analytica Chimica Acta*, 700, pp. 78-85.
- Boger, D.L. (2001). Vancomycin, teicoplanin, and ramoplanin: Synthetic and mechanistic studies. *Medicinal Research Reviews*, 21(5), pp. 356-381.
- Breton, P. *et al.* (2007). Total synthesis of erythromycin B. *Tetrahedron*, 63, pp. 5709-5729.
- Chalkidou, E. *et al.* (2012). Copper(II) complexes with antimicrobial drug flumequine: Structure and biological evaluation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 113, pp. 55-65.

- Chhabra, N., Aseri, M.L., Padmanabhan, D. (2013). A review of drug isomerism and its significance. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 3(1), pp. 16-18.
- Chopra, I., Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), pp. 232-260.
- Dalhoff, A., Janjic, N., Echols, R. (2006). Redefining penems. *Biochemical Pharmacology*, 71, pp. 1085-1095.
- Douthwaite, S. (2001). Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides. *Clinical Microbiology and Infection*, 7(3), pp. 11-17.
- Dunitz, J.D. (1996). Symmetry arguments in chemistry. *Proceedings of the National Academy of Science*, 93, pp. 14260-14266.
- Fortuna, C.G. *et al.* (2014). New potent antibacterials against Gram-positive multiresistant pathogens: Effects of side chain modification and chirality in linezolid-like 1,2,4-oxadiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, pp. 6814-6825.
- Gao, Y. (2002). Glycopeptide antibiotics and development of inhibitors to overcome vancomycin resistance. *Natural Product Reports*, 19, pp. 100-107.
- Gece, G. (2011). Drugs: A review of promising novel corrosion inhibitors. *Corrosion Science*, 53, pp. 3873-3898.
- Ghassempour, A., Aboul-Enein, H.Y. (2008). Vancomycin degradation products as potential chiral selectors in enantiomeric separation of racemic compounds. *Journal of Chromatography A*, 1191, pp.182-187.

- Gudavarthy, R., Kulp, E.A. (2012). Epitaxial electrodeposition of chiral films using chiral precursors. *In: Benedict, Jason B. (Ed.). Recent Advances in Crystallography*, pp. 169-190.
- Gupta, A., Halve, A.K. (2015). β -lactams: A mini review of their biological activity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), pp. 978-987.
- Hutt, A.J., O'Grady, J. (1996). Drug chirality: A consideration of the significance of the stereochemistry of antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 37, pp. 7-32.
- James, R.C. *et al.* (2012). Redesign of glycopeptide antibiotics: Back to the future. *ACS Chemical Biology*, 7, pp. 797-804.
- Keskar, M.R., Jugade, R.M. (2015). Spectrophotometric investigations of macrolide antibiotics: A brief review. *Analytical Chemistry Insights*, 10, pp. 29-37.
- Kim, N., Chae, C. (2012). Novel modulation techniques using isomers as messenger molecules for molecular communication via diffusion. *IEEE Journal on Selected Areas in Communication*, 31(12), pp. 847-856.
- Lata, K. *et al.* (2015). Lateral flow assay-based rapid detection of cephalexin in milk. *Journal of Food Quality*, pp. 1-10.
- Lin, J. *et al.* (2015). Mechanisms of antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*, 6, pp. 1-3.
- Llarrull, L.I. *et al.* (2010). The future of the β -lactams. *Current Opinion in Microbiology*, 13(5), pp. 551-557.
- Lohray, B.B. *et al.* (2004). Oxazolidinone: Search for highly potent antibacterial. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, pp. 3139-3142.

Lourenço, T.C., Cassiano, N.M., Cass, Q.B. (2010). Fases estacionárias quirais param cromatografia líquida de alta eficiência. *Química Nova*, 33(10), pp. 2155-2164.

Marchese, A., Schito, G.C. (2001). The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clinical Microbiology and Infection*, 7(4), pp. 66-74.

Martinez, M., McDermott, P., Walker, R. (2006). Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. *The Veterinary Journal*, 172, pp. 10-28.

Mohan, S.J., Mohan, E.C., Yamsani, M.R. (2009). Chirality and its importance in pharmaceutical field: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 1(4), pp. 309-316.

Mohan, S.J. *et al.* (2011). Chiral interactions and chiral inversions – New challenges to chiral scientists. *Pharmacie Globale*, 2(3), pp. 1-9.

Nagori, B.P., Deora, M.S., Saraswat, P. (2011). Chiral drugs analysis and their application. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6(2), pp. 106-113.

Nguyen, F. *et al.* (2014). Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biological Chemistry*, 395(5), pp. 559-575.

Nguyen, L.A., He, H., Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: An overview. *International Journal of Biomedical Science*, 2(2), pp. 85-100.

Nilius, A.M., Ma, Z. (2002). Ketolides: The future of the macrolides?. *Current Opinion in Pharmacology*, 2(5), pp. 493-500.

Nograpy, T., Weaver, D.F. (2005). Nonmessenger Targets for Drug Action III: Exogenous pathogens and toxins. *In*: Nograpy, Thomas, Weaver, Donald F. *Medicinal*

Chemistry – A Molecular and Biochemical Approach, 3ª Edição. Oxford, Oxford University Press, pp. 543-599.

O'Dowd, H. *et al.* (2008). Novel antibacterial azetidine lincosamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(8), pp. 2645-2648.

Oliveira, J.H.H.L. *et al.* (2009). Ácido clavulânico e cefamicina C: Uma perspectiva da biossíntese, processos de isolamento e mecanismo de ação. *Química Nova*, 32(8), pp. 2142-2150.

Olsuf'eva, E.N., Preobrazhenskaya, M.N. (2006). Structure–activity relationships in a series of semisynthetic polycyclic glycopeptides antibiotics. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 32(4), pp. 303-322.

Özdemir, Ö. *et al.* (2016). Synthesis and antimicrobial activities of new higher amino acid Schiff base derivatives of 6-aminopenicillanic acid and 7-aminocephalosporanic acid. *Journal of Molecular Structure*, 1106, pp. 181-191.

Papp-Wallace, K.M. *et al.* (2011). Carbapenems: Past, present, and future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(11), pp. 4943-4960.

Patočka, J., Dvořák, A. (2004). Biomedical aspects of chiral molecules. *Journal of Applied Biomedicine*, 2, pp. 95-100.

Peepliwal, A.K., Bagade, S.B., Bonde, C.G. (2010). A review: Stereochemical consideration and eudismic ratio in chiral drug development. *Journal of Biomedical Sciences and Research*, 2(1), pp. 29-45.

Pereira-Maia, E.C. *et al.* (2010). Tetraciclina e gliciliclinas: Uma visão geral. *Química Nova*, 33(3), pp. 700-706.

Perez, M. *et al.* (2015). An efficient stereoselective total synthesis of all stereoisomers of the antibiotic thiamphenicol through ruthenium-catalyzed asymmetric reduction by dynamic kinetic resolution. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(7), pp. 5949-5958.

Prasad, JVN. (2007). New oxazolidinones. *Current Opinion in Microbiology*, 10(5), pp. 454-460.

Renslo, A.R., Luehr, G.W., Gordeev, M.F. (2006). Recent developments in the identification of novel oxazolidinone antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, pp. 4227-4240.

Rouveix, B. (2003). Antibiotic safety assessment. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 21, pp. 215-221.

Santos, A.R. *et al.* (2007). Atropoisomerismo: O efeito da quiralidade axial em substâncias bioativas. *Química Nova*, 30(1), pp. 125-135.

Saudagar, P.S., Survase, S.A., Singhal, R.S. (2008). Clavulanic acid: A review. *Biotechnology Advances*, 26, pp. 335-351.

Sekhon, B.S. (2013). Exploiting the power of stereochemistry in drugs: An overview of racemic and enantiopure drugs. *Journal of Modern Medicinal Chemistry*, 1(1), pp. 10-36.

Sharma, S. *et al.* (2014). Chiral switch – An emerging strategy in therapeutics. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 4(2), pp. 135-139.

Shen, Q. *et al.* (2013). Stereoselective binding of chiral drugs to plasma proteins. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34, pp. 998-1006.

Singh, K. *et al.* (2014). Stereochemistry and its role in drug design. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(11), pp. 4644-4659.

Smith, S.W. (2009). Chiral toxicology: It's the same thing...Only different. *Toxicological Sciences*, 110(1), pp. 4-30.

Solomons, G., Fryhle, C., Snyder, S. (2014). Stereochemistry. *In*: Solomons, G., Fryhle, C., Snyder, S. (Eds). *Organic Chemistry*. 11^a Edição. Wiley, pp. 191-238.

Somogyi, A., Bochner, F., Foster, D. (2004). Inside the isomers: The tale of chiral switches. *Australian Prescriber*, 27(2), pp. 47-49.

Spížek, J., Řezanka, T. (2004). Lincomycin, clindamycin and their applications. *Applied Microbiology & Biotechnology*, 64(4), pp. 455-464.

Staroverov, S.M *et al.* (2006). New chiral stationary phase with macrocyclic glycopeptide antibiotic eremomycin chemically bonded to silica. *Journal of Chromatography A*, 1108(2), pp. 263-267.

Verdier, L. *et al.* (2000). Lincomycin and clindamycin conformations. A fragment shared by macrolides, ketolides and lincosamides determined from TRNOE ribosome-bound conformations. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, pp. 1225-1243.

Waldeck, B. (2003). Three-dimensional pharmacology, a subject ranging from ignorance to overstatements. *Pharmacology and Toxicology*, 93, pp. 203-210.

Zakeri, B., Wright, G.D. (2008). Chemical biology of tetracycline antibiotics. *Biochemistry & Cell Biology*, 86, pp. 124-136.